



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO
Facoltà di Medicina e Chirurgia

**La caratterizzazione della
Cardiomiopatia dilatativa
mediante tecniche diagnostiche di
primo e secondo livello.**

Tesi di dottorato di: <i>Dott. Giovanni Fazio</i>	Coordinatore <i>Ch.mo Prof. Vito Franco</i>
	<i>Tutor: Ch.mo Prof. Sergio Siragusa</i>

INDICE

1-Definizione ed epidemiologia dello scompenso cardiaco

2-Eziologia dello scompenso cardiaco

2.1 cardiomiopatia dilatativa postischemica

2.2 cardiomiopatia dilatativa primitiva

2.3 cardiomiopatia dilatativa familiare

2.4 cardiomiopatia dilatativa post ipertensiva

2.5- cardiomiopatia dilatativa post miocardite

2.6 cardiomiopatia dilatativa post aritmogena

2.7 cardiomiopatia dilatativa indotta da stress

2.8 cardiomiopatia dilatativa peripartum

2.9 cardiomiopatia dilatativa di origine tossica

2.10 Altre forme rare di cardiomiopatia dilatativa

3- La diagnosi di cardiomiopatia dilatativa:

3.1 valutazione del paziente

3.2 elettrocardiogramma

3.3 genetica molecolare

3.4 markers biochimici

3.5 Rx torace

3.6 ecocardiogramma color doppler

43.7 ecocardiogramma con doppler tissutale (sparkle tracking e tissue doppler)

3.8 ecocardiogramma 3D e 4D (3D live)

3.9 RMN cardiaca

3.10 Tac cuore

3.11 Scintigrafia miocardica

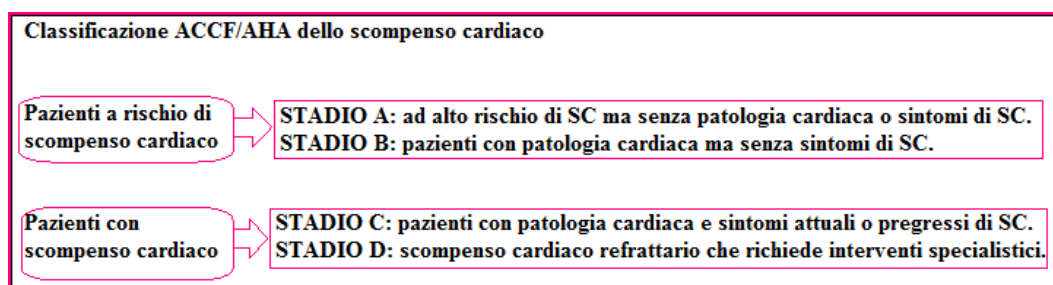
3.12 CVG

4- Terapia dello scompenso cardiaco

5- Sezione sperimentale

1. Definizione ed epidemiologia dello scompenso cardiaco

L'insufficienza cardiaca è una sindrome caratterizzata da sintomi e/o segni tipici (dispnea e/o astenia, a riposo e/o da sforzo, e/o edemi declivi) ed evidenza obiettiva (generalmente mediante ecocardiografia) di una disfunzione cardiaca sistolica e/o diastolica che non consente un adeguato apporto di sangue ai tessuti¹⁻³.



Tab Classificazione dello scompenso cardiaco dell'ESC e dell'ACCF/AHA[2].

Epidemiologia

La prevalenza dello scompenso cardiaco (SC) oggi è in continua crescita sia a causa del progressivo invecchiamento della popolazione, sia a causa del sempre maggior numero di terapie a disposizione dei cardiologi in grado di ridurre la mortalità^{4,5}. Sebbene infatti la mortalità e la morbilità cardiovascolare dei pazienti con scompenso cardiaco sia molto alta, la sopravvivenza è migliorata negli ultimi anni grazie alle migliori strategie terapeutiche³.

Lo studio Framingham ha consentito di determinare che l'incidenza di scompenso cardiaco, nella popolazione con età superiore ai 25 anni, è di 1,4 casi ogni 1000 individui per le donne e 1.2 casi ogni 1000 individui per gli uomini⁶. Attualmente si stima che negli Stati Uniti

siano affetti da scompenso circa 5 milioni di pazienti con circa 550000 nuove diagnosi ogni anno².

La prevalenza di scompenso sintomatico in Europa è del 0.4-2% della popolazione generale (oltre 12 milioni di persone). Un numero simile di pazienti, inoltre, sarebbe portatore di disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica⁷, ed altrettanti sarebbero affetti da scompenso cardiaco con conservata funzione sistolica. I pazienti ammessi in ospedale per scompenso cardiaco acuto sono per lo più anziani e di sesso femminile⁸⁻¹¹.

In Italia, secondo le statistiche dei registri ospedalieri (*Diagnosis Related Groups DRG*), sono stati ricoverati per scompenso cardiaco 139659 pazienti nel 1997 con una degenza media di 10,2 giorni, 175420 nel 1999, 190340 nel 2003 con un incremento che nel tempo ha portato, secondo gli ultimi dati disponibili, a 206573 ricoveri per scompenso cardiaco nel 2010 con una degenza media però di 9,1 giorni¹²⁻¹⁵.

Prognosi

La prognosi dello scompenso cardiaco è spesso sfavorevole: la mortalità ad un anno per scompenso cardiaco è del 20% e la mortalità a 5 anni dalla diagnosi è maggiore nel sesso maschile (59%) rispetto a quello femminile (45%)¹⁶ anche se la mortalità in pazienti con scompenso cardiaco con normale gittata cardiaca è minore rispetto al gruppo con bassa frazione di eiezione⁸. La sopravvivenza nei pazienti con scompenso cardiaco a bassa gittata è migliorata negli ultimi 20 anni grazie ai progressi terapeutici nel trattamento dello scompenso cardiaco sistolico mentre la mortalità per lo scompenso con gittata cardiaca normale è rimasta invariata^{9,17}.

Lo scompenso cardiaco rappresenta oggi una malattia ad altissimo costo per i vari stati e l'entità della spesa necessaria alla diagnosi e alla terapia di questa condizione morbosa tenderà di certo alla crescita in tutto il mondo: in America il costo indiretto per scompenso cardiaco è aumentato da 27.9 bilioni di dollari nel 2005 a 39.2 bilioni di dollari nel 2010 ¹⁶.

2-Eziologia dello scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco non dovrebbe essere considerato una diagnosi definitiva, ma in tutti i casi, è opportuno cercarne l'eziologia e la presenza di fattori precipitanti che possono avere influenze importanti sul trattamento.

L'importanza relativa dei fattori eziologici nello scompenso cardiaco dipende dalla popolazione in studio. Infatti, le cause prevalenti di scompenso cardiaco nelle popolazioni occidentali sono l'ipertensione e la malattia coronarica, mentre nelle popolazioni africane ed asiatiche sono per le patologie valvolari congenite o acquisite (malattia reumatica), la patologia infettiva o le cardiopatie congenite.

Cardiopatía Ischemica
Cardiomiopatie (dilatava, ipertrofica, restrittiva, aritmogena del ventricolo destro, cardiomiopatie secondarie)
Cardiopatíe Valvolari (stenosi, insufficienze, vizi valvolari)
Cardiopatíe Congenite
Ipertensione Arteriosa
Malattie del Pericardio
Sindromi ad alta portata (ipertiroidismo, malattia di Paget, beri-beri, anemia)

Tab. Cause di scompenso cardiaco

Le cardiomiopatie sembrano costituire una patologia emergente per il concorrere di diversi fattori come più precisi criteri diagnostici e maggiore disponibilità di mezzi strumentali che rendono possibile una diagnosi precoce.

La classificazione dell'AHA del 2006 ¹⁸ distingue le cardiomiopatie in:

Primitive (genetiche, acquisite e miste): interessamento prevalente o esclusivo del miocardio ventricolare senza manifestazioni sistemiche;

Secondarie: l'interessamento miocardico è parte di un'ampia varietà di disordini sistemici (nel contesto di una malattia sistemica).

Nell'ambito di questa macroclassificazione, l'AHA distingue in particolare le seguenti forme di cardiomiopatia:

Primitive genetiche

Cardiomiopatia ipertrofica

Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo dx

Non compattazione del ventricolo sx

Malattie del sistema di conduzione

Primitive miste (genetiche e non genetiche)

Cardiomiopatia dilatativa secondaria

Cardiomiopatia restrittiva

Primitive acquisite

Miocarditi autoimmune, virale

Cardiomiopatia Takotsubo

Altre (cardiomiopatia peripartum)

Secondarie:

Infiltrative (amiloidosi...)

Da deposito (emocromatosi, Fabry, glicogenosi)

Tossiche (farmaci, metalli pesanti, agenti chimici)

Endomiocardiche (fibrosi endomiocardica, endocardite di Loeffler, sarcoidosi)

Endocrine (diabete, distiroidismi, iperparatiroidismo, feocromocitoma, acromegalia)

Neuromuscolari (ataxia di Friedreich, distrofia di Becker e Duchenne, neurofibromatosi)

Deficit nutrizionali (Beri-Beri)

Patologie autoimmuni (LES, artrite reumatoide, sclerodermia e altre connettiviti)

Squilibri idroelettrolitici

Terapie antineoplastiche (antracicline, ciclofosfamide, radioterapia)

La cardiomiopatia dilatativa (CMPD) viene definita come “Malattia del Muscolo Cardiaco caratterizzata da dilatazione e ridotta contrattilità del ventricolo sinistro o di entrambi i ventricoli”¹.

Il danno alle cellule miocardiche è il fattore iniziale che porta alla morte cellulare e quindi ad una ridotta contrattilità del miocardio con conseguente attivazione di meccanismi di compenso che aiutano a mantenere una gittata cardiaca adeguata in un primo momento; con il progredire del danno miocardico questi meccanismi di compenso non

saranno più sufficienti e si determinerà uno scompenso cardiaco congestizio.

Esistono forme primitive e forme secondarie ad agenti noti o a malattie di altri organi o tessuti (vedi tabella).

Electrolyte abnormalities	Ischemia
Hypocalcemia	Neuromuscular diseases
Hypophosphatemia	Duchenne muscular dystrophy
Uremia	Friedreich ataxia
Endocrine abnormalities	Myotonic dystrophy
Cushing disease	Nutritional abnormalities
Diabetes mellitus	Carnitine
Growth hormone abnormalities	Selenium
Hypothyroidism/hyperthyroidism	Thiamine
Pheochromocytoma	Rheumatologic diseases
Hypertension (long-standing)	Giant cell arteritis
Infectious causes	Scleroderma
Bacterial (brucellosis, diphtheria, psittacosis, typhoid fever)	Systemic lupus erythematosus
Fungal	Tachyarrhythmias
Mycobacterial	Toxins
Parasitic (Chagas disease, schistosomiasis, toxoplasmosis)	Amphetamines
Rickettsial	Antiretroviral agents
Viral (coxsackie A and B viruses, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, human immunodeficiency virus, varicella virus)	Carbon monoxide
Infiltrative diseases	Chemotherapeutic agents, radiation
Amyloidosis	Chloroquine, phenothiazines
Hemochromatosis	Cobalt, lead, mercury
Sarcoidosis	Cocaine
	Ethanol
	Valvular heart disease

Tab. Cause note di cardiomiopatia dilatativa

Circa il 30-35% delle cardiomiopatie dilatative primitive è di natura familiare; tra le forme primitive non familiari, è importante fare una distinzione tra cardiomiopatia ischemica e non ischemica dato che la diagnosi influenza notevolmente il management e la prognosi di questi pazienti.

La CMPD può manifestarsi in pazienti di tutte le età ma l'esordio avviene nella maggior parte dei casi tra i 20 ed i 50 anni. La malattia colpisce prevalentemente il sesso maschile. Clinicamente questa patologia si presenta in genere con scompenso cardiaco, per lo più sinistro, o con aritmie ventricolari o sopraventricolari. Un dolore toracico, per lo più da sforzo e talora con le caratteristiche di un'angina, rappresenta il sintomo principale d'esordio della CMPD

nel 10-20% dei casi; in questi pazienti, è stata dimostrata una minore riserva coronarica. Nel 2-4% dei casi, usualmente con avanzata compromissione della funzione ventricolare e marcata cardiomegalia, la manifestazione clinica iniziale è costituita da un episodio embolico sistemico o polmonare. Talvolta, il sospetto di CMPD viene posto a paziente asintomatico e si tratta quindi di casi scoperti fortuitamente¹⁸.

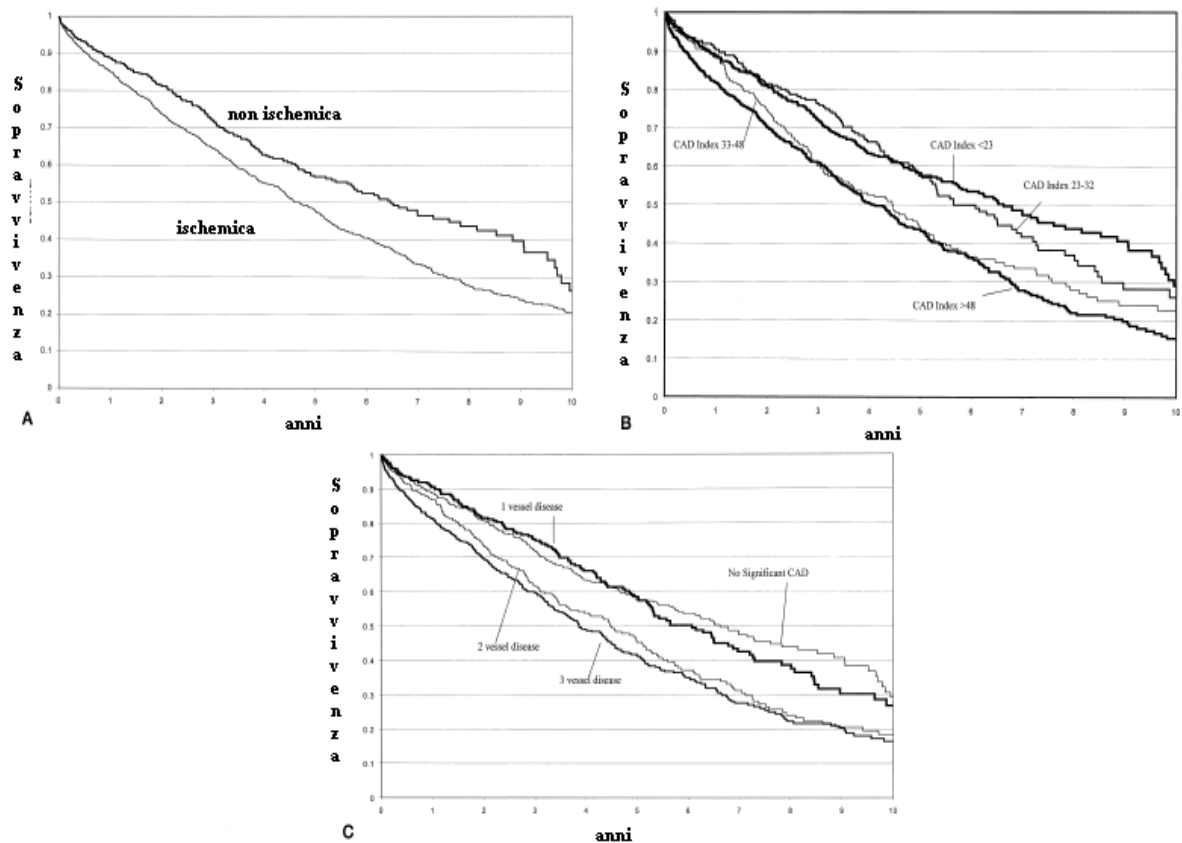


Fig. Curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier aggiustate per età, frazione di eiezione, sesso, classe NYHA, diabete mellito, valvulopatia e per modalità di quantificazione della coronaropatia. **A)** Classificazione tradizionale binaria; **(B)** CAD index. **(C)** Classificazione per numero di vasi patologici¹⁹.

2.1 La cardiomiopatia dilatativa postischemica

La cardiomiopatia ischemica è una patologia caratterizzata da una disfunzione del ventricolo sinistro severa (Frazione di eiezione =35-40%) causata da una coronaropatia ed in molti casi associata ad una dilatazione significativa del ventricolo sinistro ^{19,20}.

Sebbene sia invalso nella pratica clinica l'uso del termine cardiomiopatia ischemica, la disfunzione ventricolare dovuta alla patologia coronaria non è una cardiomiopatia come definito nel 2006 dall'AHA e nel 2008 dalla European Society of Cardiology.

La coronaropatie (CAD coronary heart diseases), che sono caratterizzate da una notevole incidenza, prevalenza, morbilità e mortalità, sono il principale fattore di rischio per scompenso cardiaco^{19;21}; infatti la prevalenza delle patologie coronariche nello scompenso cardiaco risulta di circa il 50% ²². Un'anamnesi di infarto miocardico è associata ad un rischio 2-3 volte maggiore di scompenso cardiaco e, qualora si presenti un infarto miocardico durante il follow-up, il rischio di scompenso aumenta di 15-20 volte²³. Inoltre, la patologia coronarica asintomatica è notevolmente prevalente sia nella popolazione generale che nei pazienti scompensati; a dimostrazione di ciò è stata rilevata autopicamente la presenza di aterosclerosi coronarica critica in un quarto dei pazienti scompensati classificati come “non-ischemici” ²⁴.

Dal punto di vista pratico quindi, la determinazione dell'eziologia ischemica nel singolo paziente può risultare difficile dato che pazienti con scompenso cardiaco e assenza di coronaropatia potrebbero avere il tipico dolore anginoso o anomalie nella motilità ventricolare documentate ecograficamente ¹⁹.

La cardiomiopatia ischemica in particolare è una condizione anatomica legata ad una condizione primitiva che si verifica nel circolo coronarico che comporta la perdita di miociti, la cicatrizzazione e lo scompenso cardiaco²⁵. La perdita di miociti è legata all'occlusione parziale o totale delle arterie coronarie per aterosclerosi, spasmo dei rami arteriosi principali o intramurali o ad alterazioni del microcircolo che, da sole o in combinazione, comportano diversi gradi di ischemia e danno miocardico.

E' importante distinguere le due possibili modalità di presentazione della CM ischemica:

Miocardio Vitale: miocardio disfunzionale la cui perfusione e contrazione sono ridotte o nulle, che capta maggiormente glucosio e che può essere salvato. La locuzione "miocardio ibernato" è tipicamente usata in maniera intercambiabile con "miocardio vitale" sebbene in realtà per definizione si dovrebbe parlare di miocardio ibernato quando la disfunzione contrattile del miocardio vitale migliora dopo rivascolarizzazione o terapia medica²⁶. Il miocardio ibernato può essere identificato usando l'ecostress con dobutamina a basse dosi per definire la riserva contrattile, la SPECT con Tallio 201 o con Tecnezio 99m come tracciante per definire l'integrità di membrana e la PET per determinare la residua attività metabolica^{27,28}.

Oltre il 50% dei pazienti con scompenso cardiaco e coronaropatia presenta un miocardio ibernato²⁹. L'ibernazione potrebbe svilupparsi come una risposta adattativa alla riduzione sostenuta della perfusione miocardica; l'apporto ematico tissutale è sufficiente per mantenere la vitalità miocardica ma insufficiente

per consentire una frazione di eiezione normale³⁰. Evidenze recenti supportano il concetto che l'ibernazione deriva da un equilibrio precario tra la perfusione e la vitalità miocardica, che non può essere mantenuta a tempo indeterminato, e che la necrosi miocardica si determina eventualmente quando non aumenta l'apporto ematico³¹.

La locuzione "miocardio stunned" si riferisce invece alla disfunzione postischemica transitoria e può coesistere con il miocardio ibernato³².

Miocardio non vitale: miocardio infartuato o cicatrice miocardica che non è perfusa e non si contrae, che non mostra captazione di glucosio e che, pertanto, non può essere salvato.

Lo spettro di presentazione clinica va dall'infarto miocardico alla cardiomiopatia ischemica dilatativa caratterizzata da diversi siti di danno miocardico nella parete ventricolare. Negli ultimi anni si è assistito ad un cambiamento nella presentazione delle sindromi coronariche acute con una riduzione degli STEMI (infarto miocardico con sopraslivellamento) e ad un aumento del non-STEMI e dell'angina pectoris instabile³³. Il registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) suggerisce che le percentuali di scompenso cardiaco sono simili in ciascun tipo di infarto miocardico, intorno al 18%, sebbene le percentuali in pazienti con angina pectoris siano solo del 10%³⁴.

La maggior parte dei pazienti che sopravvive ad un infarto miocardico ha una patologia aterosclerotica severa, anche nelle coronarie, non correlata al pregresso infarto³⁵. In condizioni basali, episodi di ischemia miocardica reversibile causata da una stenosi coronaria

severa che si realizza su un ventricolo sinistro con ridotta frazione di eiezione può causare un peggioramento transitorio della funzione del ventricolo sinistro. I sintomi dello scompenso cardiaco in alcuni pazienti potrebbero rappresentare un equivalente anginoso.

La mortalità è elevata per lo più in quei pazienti che soddisfano i criteri per la vitalità miocardica ma che non si sottopongono alla rivascolarizzazione.

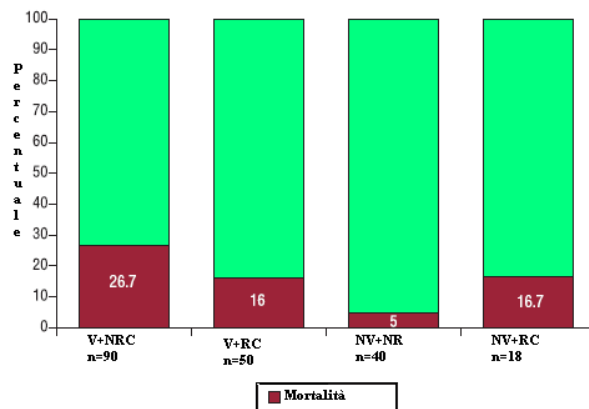


Fig Mortalità cardiaca sulla base della vitalità miocardica (V, vitale; NV, non vitale) e della rivascolarizzazione coronaria (RC, rivascolarizzazione coronaria; NRC, non rivascolarizzazione coronaria)³⁶.

		Techniques	Criteria of Myocardial Viability
Pasquet et al,	Roelants et al,	201TI SPECT, stress-redistribution-reinjection	Uptake >50%. Extent >50%
Simoes et al	Castell-Conesa et al	²⁰¹ Tl SPECT	Uptake >30%
Piscione et al	Bax et al	²⁰¹ Tl SPECT, Rad ang, PET, Echo + dobutamine	Uptake ≥65% Extent >8 segments
		SPECT	Criteria of Myocardial Viability
Gonzalez et al,	Zafir et al	^{99m} Tc-MIBI G-SPECT, Echo	Uptake >40%-50%. Reversibility. Preserved thickening
Castell-Conesa et al	Sciagrà et al	^{99m} Tc-MIBI SPECT	Uptake >30%
		^{99m} Tc-MIBI SPECT + nitrates	Uptake ≥65%. Increase in the >10% with nitrates
		PET	
Di Carli et al	Santana et al,	¹³ N ammonia and FDG PET	Mismatch pattern
Santana et al,	Tarakji et al,	⁸² Rb and FDG PET	Mismatch pattern. Extent >15%
Santana et al			

Echo indicates echocardiography; FDG, fluorodeoxyglucose; G-SPECT, gated-Single Photon Emission Computed Tomography; MIBI, methoxyisobutyl isonitrite; PET, Positron Emission Tomography; SPECT, Single Photon Emission Computed Tomography; Rad ang, radionuclide angiography.

Tab Criteri di vitalità miocardica mediante 201 Tl Myocardial Perfusion SPECT, Myocardial perfusion SPECT with Technetium Compounds e con PET³⁷⁻⁴⁹.

I dati di letteratura suggeriscono che il meccanismo di morte improvvisa potrebbe essere diverso in pazienti con scompenso cardiaco ischemico rispetto ai pazienti “non ischemici”: l’evento cardiaco infatti sarebbe nei primi la principale causa di morte improvvisa. Nel registro OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure), le coronaropatie sono state associate ad una maggiore ospedalizzazione e ad una maggiore mortalità dopo la dimissione rispetto ai non ischemici⁵⁰.

Sebbene l’età, la capacità di esercizio e le comorbidità influenzino la sopravvivenza, i fattori prognostici più importanti sono l’estensione dell’ischemia^{19;51}, la vitalità miocardica e il rimodellamento ventricolare; tutti questi fattori possono essere adeguatamente valutati mediante SPECT (gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography)²⁰. Nel caso di cardiomiopatia ischemica con severa disfunzione del ventricolo sinistro, l’eterogeneità dell’infarto (espresso come percentuale: massa perinfartuata sul totale della massa ventricolare sinistra) è un fattore predittivo indipendente di incremento di mortalità per tutte le cause⁵².

2.2 Cardiomiopatia dilatativa primitiva

La cardiomiopatia dilatativa primitiva o idiopatica (IDC Idiopathic Dilated Cardiomyopathy) è una malattia cronica del miocardio che colpisce prevalentemente il sesso maschile, caratterizzata da dilatazione del ventricolo sinistro o biventricolare, deficit di

contrattilità e prognosi sfavorevole in cui è stata esclusa la presenza di fattori eziologici in grado di indurre danno miocardico, in particolare coronaropatie, affezioni valvolari e pericardiche, ipertensione arteriosa, diabete mellito, eccesso di apporto alcolico, affezioni sistemiche e malattie specifiche del miocardio e in pazienti che non presentano una forma familiare di cardiomiopatia dilatativa. Nel caso della IDC una familiarità è presente nel 20-30% dei pazienti e la tipizzazione HLA ha evidenziato una associazione con gli aplotipi HLA DR4 e DR5 in pazienti caucasici⁵³.

2.3. Cardiomiopatia dilatativa familiare

Si definiscono familiari quelle cardiomiopatie clinicamente accertate presenti in almeno due membri della stessa famiglia⁵⁴. Le indagini condotte su diverse popolazioni hanno dimostrato che le cardiomiopatie familiari sono molto più comuni di quanto ci si attendesse. La presenza di familiarità nella cardiomiopatia dilatativa indica il ruolo fondamentale svolto dai fattori genetici. Sulla base delle attuali conoscenze, una causa genetica è identificabile nel 25-50% dei casi di cardiomiopatia dilatativa.

Sebbene un'adeguata valutazione epidemiologica sia difficile, studi epidemiologici hanno trovato una percentuale variabile dal 20 al 50% dei casi di IDC⁵⁵⁻⁵⁸. La reale frequenza è però probabilmente sottostimata⁵⁹: studi di rescreening di parenti risultati sani al primo screening hanno mostrato una positivizzazione di una certa percentuale di questi parenti⁶⁰.

Grazie agli studi familiari condotti su parenti di primo grado nelle ultime decadi, la cardiomiopatia dilatativa familiare (FDC familial dilated cardiomyopathy) è stata riscontrata nel 20-50% dei pazienti con IDC⁵⁵. Studi di genetica molecolare hanno mostrato che la DCM è una patologia geneticamente eterogenea con circa 40 loci cromosomici e geni identificati; le mutazioni nei geni noti però si presentano raramente⁶¹. Tutte le modalità di trasmissione (autosomica dominante, autosomica recessiva, X linked e mitocondriale) sono state identificate ma la più frequente è quella autosomica dominante.

Le diverse modalità di trasmissione della FDC sono state illustrate da uno studio italiano che ha valutato 350 pazienti con cardiomiopatia dilatativa familiare e 280 dei loro parenti provenienti da 60 famiglie⁵⁹.

Questo studio ha distinto i seguenti sottotipi:

- FDC autosomica dominante con istologia ed esame delle fibre muscolari normale;

- FDC autosomica recessiva (16%) con età d'esordio più precoce e una progressione più rapida verso la morte o il trapianto.

- FDC X linked (10%) nel maschi con una severa progressione verso lo scompenso cardiaco associato a mutazioni del gene distrofina.

- Una forma autosomica dominante di FDC (7.7%) associata a patologia della muscolatura scheletrica subclinica con livelli sierici variabili di CK-MM e con modificazioni in senso distrofico alla biopsia della muscolatura scheletrica;

- FDC associata a difetti di conduzione (2.6%)

- Forme rare, inclassificabili (7.7%)

La CMD familiare autosomica dominante (AD), secondo i dati di letteratura più recenti, può essere legata a mutazioni in 16 geni autosomici⁵⁵. Sulla base di queste mutazioni sono state distinte FDC e FDC con alterazioni nel sistema di conduzione: mentre la prima categoria non ha caratteristiche fenotipiche o uniche, la seconda include famiglie con mutazioni nella laminina A/C che spesso presentano una disfunzione del nodo senoatriale e atrioventricolare, blocco cardiaco comunemente necessitante di pacemaker, fibrillazione atriale ed altre aritmie sopraventricolari; si possono inoltre presentare aritmie ventricolari e morte per morte cardiaca improvvisa o per scompenso cardiaco.

Modalità di trasmissione	Gene	Proteina
AD	<i>MYH7</i>	Cardiac β myosin heavy chain
AD	<i>TNNT2</i>	Cardiac troponin T
AD	<i>TPM1</i>	α tropomyosin
AD	<i>MYBPC3</i>	Cardiac myosin binding protein C
AD, AR	<i>TNNI3</i>	Cardiac troponin I
AD	<i>ACTC</i>	α cardiac actin
AD	<i>TTN</i>	Titin/connectin

AD	<i>TNNC2</i>	Cardiac troponin C
AD	<i>CSRP3</i>	Muscle LIM protein
AD	<i>TCAP</i>	Telethonin (Tcap)
AD	<i>VCL</i>	Metavinculin
AD	<i>ANKRD1</i>	CARP
AD	<i>DES</i>	Desmin
AD	<i>LMNA</i>	Lamin A/C
AD	<i>SAGD</i>	δ sarcoglycan
AD	<i>ACTN2</i>	α actinin 2
AD	<i>LDB3</i>	ZASP/Cypher
AD	<i>PLB</i>	Phospholamban
AD	<i>ABCC9</i>	KATP channel
AD	<i>SCN5A</i>	Cardiac Na channel
AD	<i>CRYAB</i>	α B crystallin
AD	<i>FHL2</i>	FHL2
AD	<i>LMNA4</i>	Laminin α 4
AD	<i>MYPN</i>	Myopalladin
AD	<i>RBM20</i>	RNA binding motif protein 20
AD	<i>MEXN</i>	Nexillin
AD	<i>BAG3</i>	bcl2-associated athanogene 3 protein

XR	<i>DMD</i>	Dystrophin
XR	<i>EMD</i>	Emelin
XR	<i>TAZ</i>	Tafazzin/G4.5
XR	<i>FKTN</i>	Fukutin
AR	<i>DSP</i>	Desmoplakin
AR, AD	<i>JUP</i>	Plakoglobin

Tab. Geni coinvolti nella cardiomiopatia dilatativa familiare. AD: Autosomica dominante; AR: Autosomica Recessiva; XR: X linked ^{55; 62-87}.

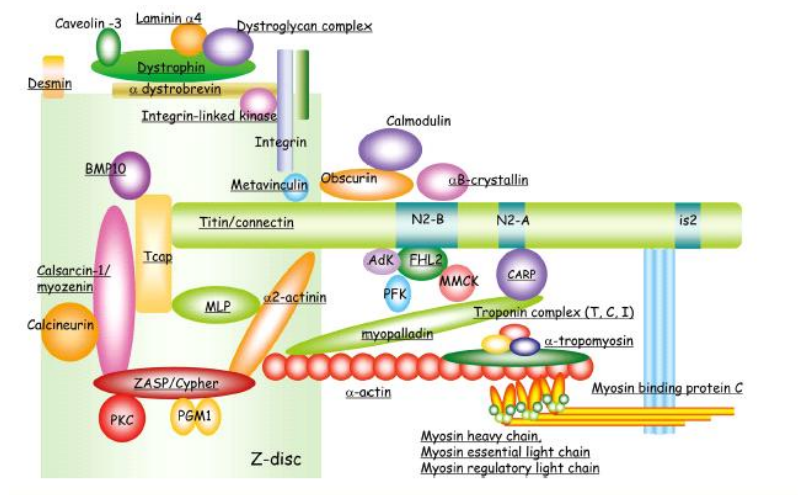


Fig Rappresentazione schematica delle componenti di un sarcomero. Gli elementi per i quali la mutazione genetica comporta la cardiomiopatia dilatativa sono evidenziati ⁸⁸.

La Cardiomiopatia dilatativa X linked (XLDC) risulta essere il 5-10% delle FDC^{57,59,89}, generalmente legata a mutazioni nel gene della distrofina⁹⁰. Il deficit di distrofina comporta diversi fenotipi allelici clinici come le distrofie muscolari di Duchenne e di Becker che si presentano con una compromissione per lo più della muscolatura striata dei muscoli

scheletrici ma che, con il tempo, comportano anche una cardiomiopatia. Al contrario, la CMD X linked dovuta a mutazioni nel gene della distrofina è caratterizzata da un interessamento selettivo del cuore senza significativi sintomi a carico della muscolatura striata⁹⁶. Individui con la forma di FDC X linked potrebbero comunque presentare debolezza muscolare e livelli normali o aumentati della creatinichinasi (CK). Mutazioni nel gene della distrofina sono stati riportati anche in casi di IDC suggerendo che questa possa essere anche una causa rara di casi sporadici⁹¹. Mutazioni nel gene G4.5, che codifica per la famiglia delle proteine della tafazzina, causano la sindrome di Barth e la non compattazione del ventricolo sinistro oltre che essere state implicate come causa di una forma non sindromica letale di FDC Xlinked infantile⁹²⁻⁹⁴. La Sindrome di Rosenberg causa una cardiomiopatia X linked e una perdita uditiva neurosensoriale con iperuricemia e atassia.

La cardiomiopatia dilatativa familiare autosomica recessiva si presenta per lo più in determinati gruppi etnici e l'esordio della patologia è più precoce⁹⁵.

La correlazione tra dilatazione asintomatica del ventricolo sinistro e l'istopatologia è stata dimostrata in uno studio in cui sono state effettuate biopsie in 14 pazienti con DCM, in 32 parenti asintomatici con slargamento del ventricolo sinistro ma normale funzione sistolica e in 6 controlli. Le anomalie immunomapatologiche e istopatologiche erano presenti in tutti i pazienti con DCM, nell' 86% dei parenti asintomatici ed in nessuno dei controlli⁹⁶.

Le caratteristiche cliniche dei pazienti con FDC sono simili a quelle di pazienti con IDC: l'età media di esordio è di 40-46 anni, la durata media

dalla diagnosi di DCM è 5-6 anni e il tempo medio che intercorre tra la diagnosi e il trapianto o la morte va dai 4 ai 6 anni ⁹⁷.

2.4 Cardiomiopatia dilatativa postipertensiva

L'ipertensione spiega circa il 4% dei casi di cardiomiopatia dilatativa inizialmente classificati come idiopatici⁹⁸ ed è la causa di circa il 2.1% delle cardiomiopatie dilatative che si presentano con scompenso cardiaco⁹⁹. Dati estrapolati dallo studio Framingham suggeriscono che circa il 75% dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa hanno una storia di ipertensione ma, quando la contrattilità risulta essere notevolmente danneggiata, l'ipertensione potrebbe non essere più riscontrabile. L'ipertensione determina un ipertrofia ventricolare sinistra ma, mentre nel sesso femminile predomina un ispessimento della parete, nel sesso maschile predomina una dilatazione del ventricolo sinistro ¹⁰⁰.

Nell'ipertensione non controllata, ad esempio in pazienti con feocromocitoma, si può osservare un moderato aumento della troponina, alterazioni ischemiche dell'ECG e disfunzione ventricolare sinistra.

Da studi recenti è emerso comunque che nei paesi occidentali la principale causa di scompenso cardiaco sono le coronaropatie e pertanto il ruolo dell'ipertensione come causa fondamentale si è ridotto¹⁰¹. L'ipertensione può portare allo scompenso cardiaco sia per una disfunzione sistolica, in associazione a coronaropatie, sia, nel caso di ipertrofia ventricolare ipertensiva, per una disfunzione diastolica; quest'ultima è correlata ad un ritardato rilasciamento ventricolare e ad un inadeguato riempimento associato a cambiamenti ultrastrutturali del ventricolo sinistro ipertrofico ¹⁰².

2.5 Cardiomiopatia dilatativa postmiocardite

La cardiomiopatia dilatativa infiammatoria o postinfiammatoria rappresenta l'evoluzione cronica di una miocardite acuta non risoltasi spontaneamente o di una miocardite cronica.

Lo stato infiammatorio cronico si mantiene come conseguenza della persistenza del virus nel miocardio oppure dell'innescò di un processo autoimmune contro componenti delle cellule miocardiche. Spesso, infatti, viene riscontrata la presenza di genoma virale, anche in assenza di infiammazione attiva, nel miocardio di soggetti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica¹⁰³.

Le miocarditi hanno generalmente un'eziologia virale ma anche altri microrganismi possono essere responsabili di questo quadro. I virus che per lo più determinano miocardite sono parvovirus B19, human herpesvirus 6, coxsackievirus, adenovirus, echovirus, cytomegalovirus, and human immunodeficiency virus (HIV). L'iniziale risposta immunitaria limita l'entità della viremia durante l'infezione e protegge dalla miocardite. Se però questa risposta immunitaria è deficitaria, il virus potrebbe non essere eliminato e potrebbe determinare così un danno miocardico con una citotossicità diretta mediante l'ingresso del virus tramite recettori nei miociti cardiaci e/o con una risposta autoimmunitaria determinata dal persistere di frammenti genomici virali che non sarebbero capaci di riprodursi come virus intatti.

Per quanto concerne il ruolo diretto dell'HIV nello sviluppo di cardiomiopatia esso è stato suggerito da uno studio su 952 pazienti HIV positivi asintomatici che sono stati seguiti per 60 mesi. Nell'8% dei casi è stata diagnosticata ecocardiograficamente una

cardiomiopatia virale e la maggior parte hanno mostrato alla biopsia una miocardite. Tra questi pazienti, il 76% presentava sequenze di acido nucleico di HIV nei miociti mentre il 26% presentava anche segni di infezione da coxsackievirus, cytomegalovirus, o Epstein-Barr virus¹⁰⁴.

Oltre alla miocardite virale altre forme di miocardite che possono portare a cardiomiopatia dilatativa sono:

-la malattia di Chagas, infezione protozoaria da *Trypanosoma cruzi*, è la principale causa di cardiomiopatia dilatativa nel Sud America e in America centrale. Clinicamente è caratterizzata da una miocardite acuta, uno slargamento cardiaco, tachicardia e anomalie aspecifiche dell'ECG compreso il blocco di branca destro e la contrazione ventricolare prematura. I pazienti possono sviluppare aneurismi apicali del ventricolo sinistro che sono patognomonici per questa patologia.

-la malattia di Lyme che solitamente comporta un interessamento cardiaco con anomalie della conduzione e, occasionalmente, può portare a miocardite sintomatica e cardiomiopatia dilatativa.

La combinazione di tecniche diagnostiche istologiche, immunoistochimiche e di biologia molecolare consentono una nuova classificazione della cardiomiopatia dilatativa differenziando le forme positive per la presenza di virus e quelle negative con o senza infiammazione. Usando metodi genetici molecolari, genomi virali sono stati individuati nel 65% delle biopsie endomiocardiche analizzate. Il follow-up dei pazienti virus-positivi ha rivelato la persistenza virale nel 64% dei pazienti. Il decorso clinico spontaneo era associato al decorso dell'infezione virale, con un miglioramento

spontaneo della frazione di eiezione correlato alla clearance del virus o con un peggioramento della disfunzione ventricolare sinistra in pazienti in cui si aveva la persistenza virale ¹⁰⁵.

2.6 Cardiomiopatia dilatativa post aritmogena

E' stata riportata una cardiomiopatia in pazienti con tachicardia sopraventricolare compresa la fibrillazione atriale cronica non trattata con una rapida risposta ventricolare, il rientro nodale atrioventricolare e sindromi da preeccitazione con frequenza ventricolare di 130-200 battiti/minuto ¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. La frequenza della tachicardia sembra correlata all'entità della disfunzione ventricolare sinistra ¹¹⁰.

Il meccanismo determinante la disfunzione miocardica non è ben chiaro. Tra i cambiamenti che sono stati osservati vi sono una riduzione della contrattilità miocardica, anomalie nell'architettura miocardica, una deplezione delle riserve di energie, un'anormale attività dei canali del calcio, un'anormale apporto di ossigeno subendocardico secondario ad anomalie nel flusso ematico e una riduzione della responsività alla stimolazione beta-adrenergica ^{111,112}. Quando diagnosticata precocemente, questo tipo di cardiomiopatia è reversibile generalmente entro tre mesi se il trattamento della tachicardia ha successo ¹¹⁰.

2.7 Cardiomiopatia dilatativa indotta da stress.

Le cardiomiopatie correlate allo stress possono essere osservate nelle seguenti quattro situazioni:

cardiomiopatia takotsubo;

disfunzione ventricolare sinistra acuta associata ad emorragia sub aracnoidea;

disfunzione ventricolare sinistra acuta associata a feocromocitoma e somministrazione esogena di catecolamine;

disfunzione ventricolare sinistra nella patologia critica.

La tossicità cardiaca è principalmente determinata dal rilascio di catecolamine ¹¹³.

La **Cardiomiopatia Takotsubo**, detta anche transient left ventricular apical ballooning e broken heart sindrome, è una forma di disfunzione sistolica caratterizzata da ipoacinesia dei segmenti medi e apicali del ventricolo sinistro che mima una sindrome coronarica acuta in assenza di alterazioni coronariche significative. Nella maggior parte dei casi la sintomatologia d'esordio è rappresentata da dolore toracico, dispnea e profonda astenia. Le alterazioni elettrocardiografiche più frequenti comprendono sopraslivellamento del tratto ST o inversione delle onde T nelle derivazioni anteriori.



Fig. L'angiogramma del ventricolo sinistro in paziente con takotsubo mostra la contrazione della base con acinesia dell'apice ¹¹⁴.

L'ecocardiogramma transtoracico evidenzia ipocinesia e dilatazione del ventricolo sinistro localizzata più frequentemente all'apice con ipercinesia dei segmenti basali. La coronarografia con eventuale ventricolografia rimane il gold standard per la diagnosi di sindrome takotsubo.

Bybee e Prasaf hanno suggerito i quattro criteri diagnostici della "Mayo Clinic"¹¹⁵:

anomalie della motilità della parete del ventricolo sinistro transitorio che riguarda l'apice e/o i segmenti miocarditi medioapicali con anomalie della motilità di parete che si estende oltre la distribuzione di una singola arteria coronaria epicardica;

assenza di patologia ostruttiva delle arterie coronariche epicardiche che possa essere responsabile delle anomalie della motilità della parete;

anomalie all'ECG, come transitorio sopraslivellamento del segmento ST e/o inversione diffusa dell'onda T associata con un moderato incremento della troponina;

assenza di una diagnosi confermata di feocromocitoma e miocardite.

Sebbene spesso vi sia una compromissione emodinamica o persino uno shock cardiogenico, quasi tutti i pazienti si riprendono completamente entro una-quattro settimane.

La **disfunzione acuta del ventricolo sinistro associata ad emorragia subaracnoidea** si presenta spesso con modificazioni dell'ECG e

disfunzione del ventricolo sinistro. Quest'entità, riferita come stunning neurocardiogenico, era chiamata SRC (stress-related cardiomyopathy) neurogenica¹¹⁵ e quattro fattori predittivi indipendenti di questa patologia sono stati riportati: danno neurologico severo, aumento della troponina plasmatica, aumento del peptide natriuretico cerebrale e sesso femminile¹¹⁶. La diagnosi di SRC neurogenica è stata associata al possibile esordio di aritmie fatali e ad un aumento del rischio di vasospasmo cerebrale. In circa due terzi dei pazienti con emorragia subaracnoidea severa sono stati osservati un prolungamento dell'intervallo QT, un sopraslivellamento ST e un'inversione simmetrica dell'onda T associati ad un aumento della troponina cardiaca¹¹⁵. L'ecocardiografia mostra un'ipocinesia dei segmenti basali e della porzione intermedia del ventricolo sinistro.

Una disfunzione acuta del ventricolo sinistro è stata associata anche a feocromocitoma e somministrazione esogena di catecolamine. Il feocromocitoma è un raro tumore neuroendocrino che secerne catecolamine ed in particolare la norepinefrina; la disfunzione ventricolare sinistra è stata riportata associata alla crisi catecolaminergica e generalmente si risolve dopo la procedura chirurgica^{117,118}.

2.8 Cardiomiopatia dilatativa peripartum

La cardiomiopatia peripartum è una causa rara di cardiomiopatia dilatativa di origine incerta caratterizzata dall'insorgenza di scompenso cardiaco negli ultimi mesi di gravidanza o entro i primi 5 mesi dopo il parto¹¹⁹. I criteri diagnostici prevedono in particolare una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro con frazione di eiezione

<45%, l'assenza di cause identificabili di scompenso cardiaco e l'assenza di patologia cardiaca nei mesi precedenti la gravidanza^{120,122}.

L'incidenza di questa patologia negli Stati Uniti è di 1:1300- 1:15000 nascite, in Giappone 1:6000, 1:1000 nel Sud Africa e 1:350-1:400 ad Haiti. L'elevata prevalenza in Nigeria è legata alla tradizione di far ingerire la kanwa, carbonato di sodio idrato cristallizzato estratto dal legno bruciato e dalle ceneri delle piante, cioè un sale che comporta un sovraccarico di volume, alla donna nel postpartum due volte al giorno per 40 giorni facendola stare distesa su letti di fango riscaldati.

La mortalità avviene per lo più per scompenso cardiaco, aritmia, tromboembolismo ed è a due anni di circa il 3.3%-15.9% negli Stati Uniti, il 28% nel Sud Africa, 15% ad Haiti¹²³⁻¹²⁸.

La causa certa di questa patologia è sconosciuta sebbene siano state proposte diverse eziologie come i bassi livelli di selenio, diverse infezioni virali, un'anormale risposta autoimmunitaria, apoptosi, alterazioni nel microcircolo cardiaco e le miocarditi¹²⁹⁻¹³⁰. Fattori di rischio per la cardiomiopatia peripartum sono l'età materna avanzata, la multiparità e l'eclampsia¹³¹. Studi hanno suggerito che nel 6% circa dei pazienti con cardiomiopatia peripartum la causa sia genetica. In termini fisiopatologici sta emergendo il seguente scenario: ci sarebbe un'interazione tra lo stato gravidico e la genetica nel senso che lo stress ossidativo peripartum/postpartum in una donna geneticamente predisposta porterebbe al manifestarsi di una cardiomiopatia dilatativa conclamata anche se questo spiegherebbe, come detto, solo una piccola parte delle cardiomiopatie peripartum¹³¹⁻¹³³.

2.9 Cardiomiopatia dilatativa di origine tossica

La cardiomiopia dilatativa può essere il diretto risultato dell'esposizione a sostanze tossiche quali alcol, cocaina, farmaci, per lo più i chemioterapici, e le radiazioni.

La cardiomiopia alcolica rappresenta circa il 3.8% di tutte le cardiomiopatie¹³⁴. L'abuso di alcol ha diversi effetti a livello cardiovascolare ed è stato associato ad aritmie, morte improvvisa, ipertensione, ictus e alla cardiomiopia takotsubo ma può anche determinare l'insorgenza di cardiomiopia alcolica con dilatazione del ventricolo sinistro e ridotta frazione di eiezione con conseguente scompenso cardiaco dovuto quindi a cardiomiopia dilatativa; in casi più avanzati si può verificare uno scompenso biventricolare^{135,136}.

Il rischio di sviluppare una cardiomiopia dilatativa è correlato, secondo Urbano-Márquez et al¹³⁷, al consumo giornaliero di alcol e alla durata del consumo. Secondo altri autori^{138,139}, l'eccessivo consumo di alcol potrebbe portare ad una disfunzione miocardica sebbene il meccanismo patogenetico e i fattori che determinano la diversa suscettibilità dei pazienti sia poco compresa¹⁴⁰. Le primitive teorie chiamavano in causa deficit nutrizionali, quali il deficit di tiamina, esposizioni associate all'alcol, quali il fumo e le comorbidità; la maggior parte dei dati di letteratura indicano che il danno miocardico legato all'alcol è indipendente da tutti questi fattori ma dipende dal danno tossico diretto dell'etanolo e dei suoi metaboliti. Alcuni studi hanno suggerito una vulnerabilità genetica agli effetti dell'alcol sul miocardio legata ad alcune mutazioni nel DNA mitocondriale¹⁴¹ e ad alcuni genotipi dell'ACE (angiotensin-converting enzyme) ma non è ben noto come ciò comporti un aumento del rischio.

Al riscontro diagnostico istopatologico i reperti della cardiomiopatia alcolica sono essenzialmente indistinguibili dal punto di vista qualitativo da quelli delle altre forme di cardiomiopatia dilatativa mentre qualche differenza è stata rinvenuta dal punto di vista quantitativo quali un'ipertrofia dei miociti ed una fibrosi inferiore¹⁴².

Il riconoscimento della causa alcolica di questa forma di cardiomiopatia dilatativa risulta essere fondamentale dal punto di vista terapeutico e prognostico: l'astinenza dall'alcol porta, qualora la diagnosi venga fatta precocemente, ad un miglioramento notevole della funzione cardiaca mentre l'assenza dell'astinenza dall'alcol è un fattore predittivo indipendente di morte cardiaca.

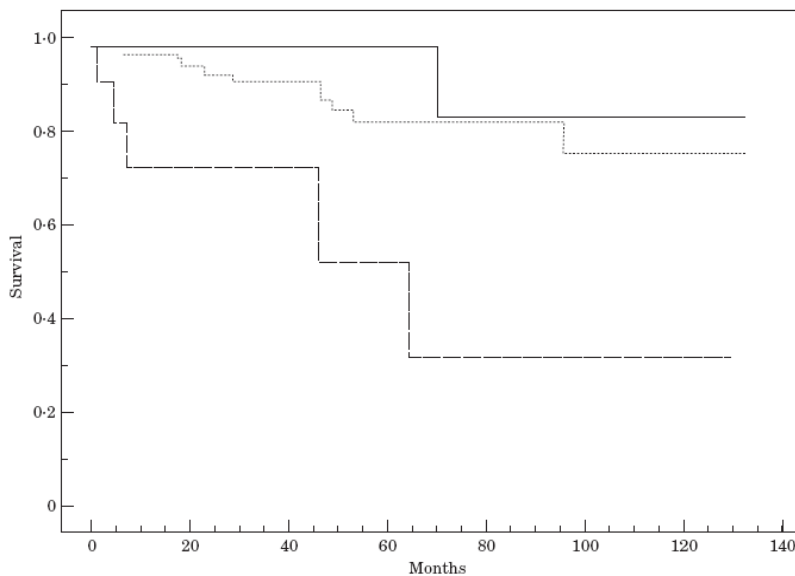


Fig. Curve di sopravvivenza per morte cardiaca in pazienti con cardiomiopatia dilatativa (con astinenza (—) e senza astinenza(---) e cardiomiopatia dilatativa idiopatica (···). Cardiomiopatia dilatativa idiopatica vs cardiopatia dilatativa alcolica con astinenza P=non significativo; cardiomiopatia dilatativa idiopatica vs cardiomiopatia dilatativa con astinenza p=0.002; cardiomiopatia dilatativa alcolica

con astinenza vs cardiomiopatia dilatativa alcolica senza astinenza $P=0.003$ ¹⁴³.

La cardiomiopatia indotta dall'uso di cocaina si verifica raramente e si deve sospettare nel caso ad esempio nel caso di scompenso cardiaco inspiegato in un giovane^{144,145}. Sui 1278 casi di cardiomiopatia dilatativa trattati al Johns Hopkins, Felker et al hanno riportato solo 10 casi indotti da cocaina¹⁴⁶. Bertolet et al hanno riportato che il 7% di coloro che fanno uso cronico di cocaina in assenza di sintomi cardiaci ha una disfunzione del ventricolo sinistro dimostrabile angiograficamente¹⁴⁷. I possibili meccanismi patogenetici comprendono un effetto tossico diretto, uno stato iperadrenergico indotto dalla cocaina e, in coloro che assumono la cocaina per via endovenosa, una cardiomiopatia infettiva. L'astinenza dalla cocaina generalmente consente un completo recupero della funzione miocardica.

L'uso di alcuni farmaci, infine, è associato all'insorgenza di cardiomiopatia dilatativa; in particolare la cardiomiopatia indotta da antracicline è stata ampiamente studiata. Le antracicline sono agenti antineoplastici che hanno un elevato profilo di cardiotossicità acuta e che causano una caratteristica forma di cardiomiopatia cronica. Il danno miocardico è determinato dalla degenerazione e atrofia dei miociti con perdita delle miofibrille e vacuolizzazione citoplasmatica. L'insorgenza di scompenso cardiaco è dose dipendente ed è davvero rara a dosi totali inferiori a $450\text{mg}/\text{m}^2$. Un altro chemioterapico associato ad una frequente cardiotossicità e insorgenza di cardiomiopatia¹⁴⁸, per lo più in pazienti trattati anche con antracicline e ciclofosfamide, è il trastuzumab, anticorpo monoclonale contro il

recettore c-erbB-2 (HER2/neu) il cui segnale è importante per lo sviluppo cardiaco e la cardioprotezione¹⁴⁹.

2.10 Altre forme rare di cardiomiopia dilatativa

La cardiomiopia dilatativa può presentarsi più raramente anche in altre condizioni come ad esempio nel corso di patologie sistemiche, di patologie endocrine o a causa di deficit nutrizionali.

Molte connettivopatie sono state associate allo sviluppo di cardiomiopatie quali l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi sistemica progressiva e la polimiosite. Anticorpi anti cuore (AHAs anti heart antibodies) sono stati riscontrati in circa il 30% dei pazienti con cardiomiopia dilatativa¹⁵⁰⁻¹⁵² e nel 20-30% dei loro familiari asintomatici¹⁵³.

La cardiomiopia dilatativa è stata associata alla malattia celiaca¹⁵⁴⁻¹⁵⁷. La celiachia è una malattia autoimmune scatenata dall'assunzione di glutine che può forse innescare ma certamente sostenere una risposta immune diretta verso diversi distretti tra cui l'intestino in primo luogo e verosimilmente anche il cuore. A sostegno di questa possibile relazione è stata evidenziata un'aumentata prevalenza della malattia celiaca in una popolazione di soggetti con cardiomiopia dilatativa. Uno studio di Curione et al ha riportato una prevalenza di cardiomiopia dilatativa nella malattia celiaca del 5,8%. In questo studio è stato evidenziato come la dieta senza glutine possa avere un effetto benefico non solo sul quadro gastrointestinale ma anche sulla performance cardiaca. I tre pazienti dello studio con cardiomiopia dilatativa associata a celiachia, sono stati seguiti con un trattamento standard due di questi soggetti, dopo 28 mesi di dieta senza glutine, hanno mostrato un miglioramento non solo dei disturbi

gastrointestinali ma anche dei parametri ecocardiografici e dei sintomi della cardiopatia. Nel terzo soggetto invece, che non presentava un'ottimale compliance alla dieta, vi è stato un peggioramento delle condizioni cliniche e delle funzioni cardiache alla valutazione ecocardiografica¹⁵⁵.

Sono poi stati descritti dei soggetti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica, celiachia e sindrome da anticorpi anti-cardiolipina nei quali una dieta senza glutine ha portato ad un miglioramento del quadro cardiologico e ad una scomparsa degli anticorpi anti-endomisio ed anti-cardiolipina e nei quali inoltre, un' introduzione accidentale di glutine ha determinato un immediato peggioramento della funzionalità cardiaca, evidenziando il ruolo critico della dieta senza glutine nel miglioramento della funzione cardiaca nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica¹⁵⁸.

Una cardiomiopatia dilatativa si può verificare anche nel corso di sarcoidosi con conseguente reperto alla biopsia endomiocardica del tipico granuloma sarcoideo senza necrosi caseosa.

Un danno miocardico si può sviluppare nel corso di alcune patologie endocrine quali tireotossicosi¹⁵⁹, feocromocitoma¹⁶⁰ e l'eccesso¹⁶¹ o il difetto di GH¹⁶². La correzione dell'alterazione comporta in genere la restituito ad integrum.

La cardiomiopatia dilatativa infine può essere dovuta a deficit nutrizionali in particolare a deficit di tiamina, selenio e L carnitina. La tiamina svolge un ruolo importante nella produzione di energia per il miocardio perché implicata nel processo della fosforilazione ossidativa che porta alla formazione di ATP; un deficit di tiamina pertanto porta ad una depressione della funzione miocardica e ad una

riduzione della gittata cardiaca¹⁶³. Il deficit di selenio è stato associato all'insorgenza della malattia di Keshan-Beck, una cardiomiopatia endemica che colpisce per lo più i bambini in Cina ove si fa una dieta quasi priva di selenio¹⁶⁴; il deficit di selenio agisce riducendo l'attività della glutatione perossidasi, comportando quindi un aumento dei radicali liberi, che sono tossici per i miociti. Il deficit di carnitina altera l'ossidazione degli acidi grassi con conseguente accumulo di lipidi nel citoplasma dei miociti. La mancanza del trasportatore della carnitina comporta un ridotto trasporto di carnitina nelle fibre muscolari, nei fibroblasti e nei tubuli renali. In tutti i bambini con cardiomiopatia dilatativa e ipoglicemia andrebbe sospettata e ricercata l'assenza del trasportatore della carnitina al fine di dare loro la terapia appropriata che consente una prevenzione a lungo termine dello scompenso cardiaco.

3- La diagnosi di cardiomiopatia

La diagnosi di cardiomiopatia dilatativa sulla base dei criteri diagnostici di Manolio et al (vedi tab.) richiede una valutazione della frazione di eiezione e/o della frazione di accorciamento e del volume telediastolico del ventricolo sinistro che possono essere agevolmente misurati mediante ecocardiografia. In pazienti con una scarsa finestra all'ecocardiogramma altre tecniche di imaging, come la risonanza magnetica e la TC, possono essere utili.

La diagnosi di CMD si basa sulla presenza dei seguenti criteri:
1. frazione di eiezione $<0.45\%$ ($>2DS$) e/o una frazione di accorciamento $<25\%$ ($>2DS$) valutati con l'ecocardiografia o con l'angiografia.
2. diametro telediastolico del ventricolo sinistro $>117\%$ del valore previsto corretto per età e superficie corporea, che corrisponde a 2 DS del limite normale previsto $+5\%$.

Tab. Criteri diagnostici per la cardiomiopatia dilatativa ^{165,166}.

Per porre diagnosi di CMD idiopatica è necessario escludere ¹⁶⁷:

- ipertensione sistemica severa ($>160/100\text{mmHg}$);
- coronaropatie ($>50\%$ in uno o più dei rami principali);
- abuso cronico di alcol ($>40\text{g/giorno}$ nelle donne, $>80\text{ g/giorno}$ negli uomini per oltre cinque anni dopo 6 mesi di astinenza);
- patologia sistemica nota come causa di CMD;
- patologie del pericardio;
- patologie cardiache congenite;

-cuore polmonare.

3.1 Valutazione del paziente.

I pazienti affetti da scompenso cardiaco si presentano con un corteo sintomatologico imponente, tuttavia molti di questi sintomi sono aspecifici. In tabella riportiamo i sintomi più frequenti, la loro sensibilità (Sn), specificità (Sp) ed il loro valore predittivo positivo (VPP).

Sintomi/segni	SN %	SP %	VPP %
Dispnea	66	52	23
Ortopnea	21	81	2
DPN	33	76	26
Anamnesi di edema	23	80	22
Fc a riposo > 100/min	7	99	6
Stasi polmonare	13	91	27
Edemi	10	93	3
Terzo tono	31	95	61
Turgore giugulare	10	97	2

Tab Specificità e sensibilità dei sintomi dello scompenso cardiaco cronico

La dispnea è il più comune sintomo di presentazione nello scompenso e in base alle modalità di insorgenza ed alle limitazioni che ne derivano è stata stilata la classificazione nella New York Heart Association della dispnea.

I	Nessun sintomo a riposo. Pazienti completamente asintomatici ed in grado di compiere qualsiasi attività. Nessuna limitazione dell'attività fisica.
II	Dispnea e/o astenia con attività superiore a quella comune. Nessun sintomo a riposo. Lieve limitazione dell'attività fisica.
III	Dispnea e/o astenia durante le attività quotidiane. Nessun sintomo a riposo. Marcata limitazione dell'attività fisica.
IV	Dispnea e/o astenia a riposo. Impossibilità ad affrontare qualsiasi attività fisica. Totale limitazione dell'attività fisica.

Tab. Classificazione NYHA.

Il reperto obiettivo nei pazienti affetti da scompenso può variare in rapporto alla gravità della patologia.

All'esame obiettivo generale è necessario valutare la pressione arteriosa, il polso, la cute, il pattern respiratorio per evidenziare eventuali elementi suggestivi di iperattivazione simpatica, aritmie o di compromissione dello stato nutrizionale.

L'obiettività cardiaca può rilevare un itto lateralizzato (indice di cardiomegalia), la presenza di un terzo tono (segno di scompenso grave e secondario ad una elevata pressione atriale sinistra), soffi sistolici da rigurgito delle valvole atrioventricolari in rapporto alla dilatazione delle camere.

L'obiettività polmonare può rivelare rantoli fini e crepitanti alle basi e, nelle forme più gravi, rumori umidi ai campi medi e superiori con broncospasmo sino all'edema polmonare franco. Nei casi di grave scompenso congestizio può essere rilevabile un'ottusità di varia estensione da versamento pleurico.

Il turgore della vena giugulare esterna destra (superiore a 4 cm. tra bordo superiore e angolo sternale) è indicativo di ipertensione venosa; quest'ultima nelle forme più avanzate può portare ad osservare

epatomegalia dolente, versamento ascitico ed edemi declivi, dalle forme più lievi fino all'anasarca

3.2 Elettrocardiogramma

L'ECG può mostrare alterazioni aspecifiche del tratto ST e dell'onda T, modificazioni dell'onda P come conseguenza dell'impegno atriale sinistro, tachiaritmie atriali e ventricolari, disturbi della conduzione atrioventricolare (diversi gradi di blocco atrioventricolare) e intraventricolare (in particolare blocco di branca sinistro o emblocco sinistro anteriore).

Possibili reperti all'ECG che, se presenti, possono orientare verso specifiche forme secondarie di cardiomiopatia dilatativa sono:

- evidenza di cardiopatia ischemica compresi segni di infarto o ischemia acuti o pregressi;
- ipertrofia ventricolare sinistra dovuta all'ipertensione; un pattern similinfartuale può inoltre essere presente legato all'aumentata massa del ventricolo sinistro;
- bassi voltaggi delle periferiche con un pattern pseudo-infartuale (assenza della progressione onda R da V1 a V6) possono suggerire un processo infiltrativo come l'amiloidosi;
- bassi voltaggi delle periferiche con criteri precordiali di ipertrofia ventricolare sono più suggestivi di cardiomiopatia dilatativa idiopatica. Un complesso QRS slargato e/o un pattern di blocco di branca sinistro è considerato compatibile con questa diagnosi;

-blocco cardiaco, che può essere completo, e diversi tipi di alterazioni della conduzione intraventricolare sono stati obiettivati in pazienti con sarcoidosi cardiaca;

-la presenza di una tachicardia persistente, come una fibrillazione atriale a rapida risposta ventricolare potrebbe risultare o essere precursore di scompenso cardiaco, dato che quest'aritmia può causare una cardiomiopatia (cardiomiopatia mediata da tachicardia).

La patogenesi di queste aritmie nel corso di cardiomiopatie e di scompenso cardiaco può essere legata a diversi fattori quali:

-patologie strutturali sottostanti: l'esteso danno miocardico e la fibrosi in pazienti con cardiomiopatia dilatativa offre un substrato adeguato per il rientro, che è il meccanismo che si ritiene essere responsabile di molte aritmie ventricolari¹⁶⁸. Nello scompenso cardiaco congestizio la ripolarizzazione miocardica è alterata indipendentemente dall'eziologia della cardiomiopatia a causa della downregulation del gene Kv4.3 riscontrata in alcuni pazienti con scompenso cardiaco responsabile della corrente transitoria di potassio in uscita calcio indipendente¹⁶⁹⁻¹⁷². Queste temporanee modifiche della corrente di ripolarizzazione si manifestano all'ECG di pazienti con cardiomiopatia dilatativa con dispersione e variabilità del QT, indicativa di eterogeneità spaziale nella ripolarizzazione; questa variabilità aumenta con l'aumentare della classe funzionale cioè con il peggiorare dello scompenso^{172,173}.

-Fattori meccanici, quali lo stress di parete e la dilatazione ventricolare, che possono alterare le proprietà elettrofisiologiche dei miociti nello scompenso cardiaco^{174,175}; il trial SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) ha dimostrato l'esistenza di una

correlazione diretta tra il volume telediastolico del ventricolo sinistro e la prevalenza di aritmia ventricolare ¹⁷⁶.

-Fattori neuromonali: lo scompenso cardiaco comporta l'attivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina angiotensina al fine di preservare la gittata cardiaca con conseguente tachicardia con ridotta variabilità della frequenza cardiaca e ridotta sensibilità dei barocettori; quest'ultima in particolare è associata (OR:3.8) alla presenza di tachicardia ventricolare non sostenuta ¹⁷⁷.

-Autoanticorpi contro recettori beta1 adrenergici sono stati ritrovati in un elevata percentuale (fino al 50%) di pazienti con IDC (idiopathic dilated cardiomyopathy) e sono stati correlati all'insorgenza di aritmia ventricolare severa e si sono dimostrati fattori predittivi indipendenti di morte improvvisa ¹⁵⁰.

3.3 Genetica molecolare

La cardiomiopatia dilatativa indipendentemente dall'essere primitiva o secondaria mostra un substrato genetico. Nelle forme familiari l'alterazione genetica è la causa determinante l'insorgenza della patologia mentre nelle forme secondarie si assiste spesso ad un'interazione tra la causa determinante la cardiomiopatia e la genetica. Risulta pertanto fondamentale un'anamnesi familiare accurata e uno studio delle famiglie di pazienti con cardiomiopatia dilatativa ¹⁷⁸.

Lo studio di una famiglia con cardiomiopatia dilatativa si basa sull'esame clinico, elettrocardiografico ed ecocardiografico di tutti i parenti consanguinei di primo grado dei familiari affetti. Il controllo andrebbe ripetuto nel tempo (almeno ogni 2-3 anni) anche nei

familiari sani, per escludere forme a presentazione clinica tardiva della malattia. Data la frequenza della FDC la valutazione dei nuovi casi di IDC dovrebbe includere un'attenta valutazione di 3-4 generazioni.

Le linee guida del 2009 dell' Heart Failure Society of America (HFSA) comprendono raccomandazioni sulla raccolta dell'anamnesi, sullo screening dei membri della famiglia, sul counseling genetico, sui test genetici e sul trattamento ¹⁷⁹. Raccomandazioni meno dettagliate sullo screening e sul counseling genetico sono incluse nelle linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) HF del 2005 aggiornate nel 2009 ².

Secondo le linee guida dell'HFSA la valutazione iniziale del paziente dovrebbe includere l'anamnesi familiare e l'analisi dell'albero genealogico per scompenso cardiaco idiopatico prima dei 60 anni o per morte cardiaca improvvisa in assenza di sintomi di ischemia; l'esaminatore dovrebbe chiedere di ogni patologia genetica comprese patologie sindromiche con particolare attenzione alle distrofie muscolari.

Le linee guida HFSA raccomandano i seguenti screening per i parenti di primo grado con cardiomiopatia dilatativa ¹⁷⁹:

-lo screening clinico per cardiomiopatia in parenti asintomatici di primo grado anche qualora fosse già stato fatto uno test genetico o qualora fosse stata già trovata la causa genetica. Lo screening dovrebbe includere:

1- anamnesi (con particolare attenzione ai sintomi di scompenso cardiaco, aritmie, presincope e sincope);

2- esame obiettivo (con particolare attenzione all'apparato muscolare e al cuore; l'esame obiettivo potrebbe rivelare la presenza di quadri sindromici);

3- elettrocardiogramma;

4- ecocardiogramma;

5- CKMM esclusivamente alla valutazione iniziale

- I parenti di primo grado risultati negativi dovrebbero essere sottoposti nuovamente a screening a distanza di 3-5 anni a partire dall'infanzia o qualora compaiano segni o sintomi;

-I parenti in cui sia risultata una qualsivoglia anomalia nei test di screening dovrebbero ripetere lo screening clinico ad un anno.

Le linee guida del 2009 HFSA raccomandano i test ed il counseling genetico in pazienti con DCM e nei membri di famiglie ad alto rischio ma trattandosi di processi complessi è consigliabile inviare i pazienti a centri specializzati nella valutazione genetica.

Lo scopo di queste linee guida è quello di screenare i membri di famiglie a rischio di essere portatori di una mutazione che causi la patologia; queste linee guida non comprendono raccomandazioni sull'effettuazione di test genetici in pazienti con cardiomiopatia dilatativa con una patologia apparentemente sporadica (non familiare) ma i test genetici in questi pazienti risultano comunque utili per facilitare la diagnosi¹⁸⁰.

I geni che possono essere mutati nella cardiomiopatia dilatativa familiari sono:

-geni sarcomerici risultano mutati in circa il 30% dei casi di FDC:

TTN : Mutazioni nel gene TTN che codifica per la titina, la più larga proteina umana e componente chiave nella generazione della forza sarcomerica, sono le più comuni cause di DCM ¹⁸¹;

MYH7: Mutazioni nel gene MYH7 che codifica per la catena pesante della beta miosina, una proteina chiave dell'apparato contrattile ¹⁸²;

MYH6- Il gene MYH6 codifica per la catena pesante della miosina alfa ¹⁸³;

TNNT2: Mutazioni nel gene della troponina T sono state osservate come causa di DCM per lo più in adolescenti e giovani adulti e sono associate ad una patologia più aggressiva ^{66,184}.

-Geni al di là del sarcomero:

LAMA4: Mutazioni nella laminina alfa 4 e nella chinasi collegata all'integrina alterano la sopravvivenza delle cellule endoteliali e dei miocardiociti e portano alla cardiomiopatia ¹⁸⁵;

VCL: questo gene codifica per la vinculina ¹⁸⁶;

ABCC9: questo gene codifica per SUR2A (sulfonilurea receptor) di cui un'unità è rappresentata dal canale del potassio ATP dipendente ^{79,187};

SGCD- Mutazioni del delta-sarcoglicano, un componente del complesso proteico associato alla distrofina possono portare ad una forma autosomica dominante di DCM ¹⁸⁸;

Alti geni non sarcomerici associati a DCM includono quelli delle preseniline (PSEN1, PSEN2) e PLN che codifica per il fosfolambano,

proteina chiave nel regolare il flusso di calcio nella contrazione cardiaca.

DCM con patologia prominente del sistema di conduzione

LMNA – Il gene LMNA codifica per la laminina A e C, proteine strutturali della lamina nucleare. L'esordio della cardiomiopatia dovuta ad alterazioni in questo gene si presentano per lo più con blocco cardiaco, aritmie sopraventricolari, sindromi bradi-tachicardiche (sick sinus sindrome), con progressive aritmie ventricolari compresa la tachicardia ventricolare o la fibrillazione ventricolare. In questa cardiomiopatia la morte cardiaca improvvisa può essere il sintomo di presentazione^{85,86,189-193};

SCN5A: Mutazioni in SCN5A sono state associate a patologie del sistema di conduzione determinando però una cardiomiopatia diversa da quella dovuta a mutazioni dell'LMNA¹⁹⁴.

Cardiomiopatie dilatative a trasmissione X linked

Mutazioni del gene distrofina: Cardiomiopatia dilatativa familiare a trasmissione X linked spesso risulta da mutazioni nel gene della distrofina;

Sindrome di Barth: si tratta di una patologia X linked caratterizzata da una cardiomiopatia dilatativa congenita, bassa statura e neutropenia. I soggetti colpiti generalmente muoiono precocemente nell'infanzia.

Cardiomiopatia dilatativa a trasmissione autosomica recessiva.

La sindrome di Alstrom causa una cardiomiopatia dilatativa e danno uditivo in associazione a distrofia oculare (con rod ocular dystrophy), obesità e diabete tipo 2. La sindrome è dovuta a mutazioni nel gene

ALMS1^{195,196}. Altre cardiomiopatie dilatative a trasmissione autosomica recessiva sono state correlate a mutazioni nei geni della troponina I¹⁹⁷ e della desmina.

Le desminopatie sono per l'80% a trasmissione autosomica dominante e per il 6% a trasmissione autosomica recessiva^{198,199}. Le caratteristiche cliniche delle desminopatie includono una progressiva fatica muscolare, che tipicamente inizia agli arti inferiori con una progressione variabile alle estremità superiori, al tronco, al collo ed al volto; dispnea con difetto ventilatorio restrittivo e cardiomiopatia, aritmie cardiache o blocchi di conduzioni.

3.4 Markers biochimici

Test raccomandati in pazienti adulti con IDC
x VES
x Creatin chinasi (CK-MM)
x Sierologia virale (se esordio acuto)
x Funzionalità renale
x Test di funzionalità epatica/calcio
x Ferritina sierica/ferro/transferrina
x Test di funzionalità tiroidea
Solo se c'è indicazione:
x angiografia coronarica
x Sangue
– autoanticordi
– carnitina
– lattato/piruvato
– selenio
– piruvato
– profilo dell'acilcarnitina
– screening per droghe
– transchetolasi dei globuli rossi (beri beri)
– screening infettivo (HIV/epatite C, enterovirus)
x Urine
– aminoacidi/acidi organici
x biopsia muscolo striato
x biopsia endomiocardica

Tab. Test raccomandati in pazienti adulti con IDC ¹⁶⁷.

Gli esami ematologici raccomandati in pazienti con segni e sintomi di scompenso cardiaco comprendono:

Un esame emocromocitometrico completo può suggerire eventuali condizioni concorrenti o alternative. L'anemia o le infezioni possono esacerbare un pregresso scompenso cardiaco.

VES e PCR possono mostrare la presenza di uno stato infiammatorio acuto e, insieme ai risultati dell'esame emocromocitometrico, possono orientare verso una CMD dovuta a miocardite; livelli crescenti di determinati anticorpi contro virus nel plasma e colture positive dal tampone nasofaringeo possono suggerire un'eziologia virale anche se non sempre è presente una relazione causa-effetto.

Elettroliti sierici, BUN e creatininemia possono indicare condizioni associate. L'iponatriemia generalmente indica uno scompenso cardiaco severo, sebbene essa possa occasionalmente derivi da un'eccessiva diuresi.

Test di funzionalità epatica, che possono essere alterati per congestione epatica.

Glicemia a digiuno per valutare l'eventuale presenza di diabete mellito.

Livelli di carnitina sierica (totale e libera) sono ridotti in caso di deficit sistemico di carnitina. Andranno valutati anche i livelli di tiamina e selenio per valutare eventuali deficit.

Il profilo lipidico e i markers dell'infiammazione sono alterati in pazienti con IDC nei quali si riscontrano livelli di HDL, apo AI e apo AII inferiori e aumento di trigliceridi, PCR, frazioni del complemento C3 e C4, aptoglobina e ceruloplasmina²⁰⁰.

Il profilo lipidico, con la valutazione dei trigliceridi in particolare, può essere utile per valutare una particolare cardiomiopatia cioè quella dovuta a mutazioni del gene LMNA. La cardiomiopatia LMNA si caratterizza infatti per la presenza di un peculiare profilo lipidico²⁰¹ che sembra essere correlato alle modificazioni morfologiche che si realizzano a livello cardiaco: la riduzione dei trigliceridi a catena dispari, peculiare in questi pazienti, è correlata ad un aumentato spessore telediastolico della parete del ventricolo sinistro ma la ragione di ciò non è nota²⁰². Creando un modello di cuore in cui sono state proiettate le variazioni del profilo lipidico presenti in questi pazienti sulla superficie normale si è notata una riduzione dello spessore e della motilità settale e ciò è in linea con il fatto che nella

cardiomiopatia LMNA si ha una ridotta contrattilità del ventricolo sinistro accompagnata però solo da un modesto slargamento telediastolico del ventricolo sinistro²⁰³.

L'emogasanalisi rivela stadi precoci di alcalosi respiratoria ed, in seguito, una lieve ipossiemia secondaria all'edema polmonare. Negli stadi avanzati vi saranno disturbi misti dell'equilibrio acido base con un'acidosi metabolica che, se presente, indica la necessità dell'infusione di inotropi e di assistenza ventilatoria.

Tra i marker sierologici che correlano con la cardiomiopatia dilatativa, e quindi con lo scompenso cardiaco, particolare rilievo hanno il BNP ed il suo precursore che correlano bene con l'entità dello scompenso cardiaco.

Il peptide natriuretico di tipo B è un neurormone rilasciato dal miocardio ventricolare in risposta a sovraccarico ventricolare di volume e pressione. I livelli plasmatici aumentano proporzionalmente all'aumento del volume telediastolico e della pressione telediastolica del ventricolo (destro e sinistro) e l'aumento del BNP produce vasodilatazione e aumento dell'escrezione renale di sodio. I livelli plasmatici di BNP si sono rivelati un importante strumento per la diagnosi di insufficienza cardiaca. Nei pazienti che presentino dispnea di eziologia ignota un BNP plasmatico > 100 picogrammi/millilitro può essere utilizzato per evidenziare nell'insufficienza cardiaca la causa della dispnea (accuratezza diagnostica=84%). I livelli plasmatici di BNP sono anche direttamente correlati all'entità dell'insufficienza cardiaca²⁰⁴.

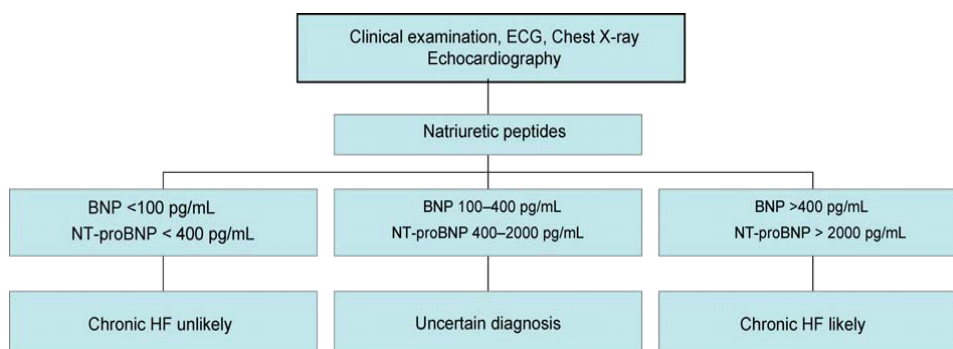
Individui affetti da scompenso cardiaco mostrano un aumento progressivo e parallelo dei livelli di BNP e di alcuni ormoni e

citochine. Questo aumento potrebbe essere strettamente relazionato allo stadio di gravità di malattia²⁰⁵, ma, in media, la risposta del sistema non è lineare: si osserva, infatti, un deciso aumento della concentrazione plasmatica di BNP nelle fasi precoci (classi NYHA I e II), seguito, con la progressione clinica della malattia, da un blando incremento (classe III) che approda a un definitivo plateau (classe IV)²⁰⁶.

Il BNP deriva dal pro-ormone che viene successivamente diviso in un frammento inattivo NT-proBNP e l'ormone biologicamente attivo BNP; questi vengono secreti nel sangue in concentrazioni equimolari. Tuttavia il BNP ha un'emivita plasmatica più breve e, di conseguenza, concentrazioni plasmatiche più basse rispetto a NT-proBNP. Per questi motivi, nonché per una minor degradazione *in vitro*, il dosaggio del peptide inattivo è più adatto ad essere considerato un indice biologico patologico, mentre i livelli circolanti dell'ormone attivo correlano meglio con quelle condizioni, fisiologiche o cliniche, che seguono cambiamenti emodinamici acuti. Il dosaggio di BNP e NT-proBNP possono essere molto utili quindi per confermare il sospetto clinico di HF a livello di cure primarie²⁰⁶.

Il BNP ed il NT-proBNP sono altamente specifici (95%) ed hanno un elevato potere predittivo negativo (NPV) (99%) ma sono poco sensibili (13%-40%) ed hanno un basso potere predittivo positivo (44%)^{207,208}. Il dosaggio dell'ormone natriuretico tipo B e del suo precursore hanno quindi un'utilità limitata come metodo di screening per lo scompenso cardiaco in una in una popolazione generale ma data la buona specificità ed NPV questo esame può essere utilizzato per escludere lo scompenso in soggetti asintomatici o paucisintomatici.

NT-proBNP è stato considerato il miglior indice prognostico rispetto a qualsiasi altro fattore o combinazione di fattori nell'individuare pazienti con disfunzione ventricolare sinistra in una popolazione ad alto rischio²⁰⁹.



Tab: Flow chart dell'ESC per la diagnosi di SC con BNP in pazienti non trattati con sintomi suggestive di SC.

Essendo l'ecocardiografia raccomandata come lo strumento più pratico per individuare una disfunzione cardiaca, in accordo con le linee guida per la diagnosi di scompenso cardiaco proposte dalla Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology, Steg et al. hanno paragonato recentemente la performance diagnostica dei dosaggi di BNP e dell'ecocardiografia, separatamente e combinati, nel riconoscimento dello scompenso cardiaco congestizio su 1586 pazienti che si erano presentati al pronto soccorso con dispnea acuta. La proporzione di pazienti correttamente classificati furono il 67% con il solo dosaggio di BNP, 55% con la sola ecocardiografia, 82% con le due variabili combinate. Questo studio ha quindi dimostrato che il dosaggio BNP è più accurato dell'ecocardiografia bidimensionale in queste specifiche condizioni²¹⁰.

Inoltre una diagnosi accurata del deterioramento clinico nello scompenso cardiaco può essere estremamente difficile ma, per

prevenire l'evoluzione verso forme sintomatiche, è fondamentale avere strumenti che permettano una diagnosi precoce. La consistenza e la forza dell'associazione tra i livelli di BNP e NT-proBNP con il rischio di patologie cardiovascolari può essere considerato alla stregua di fattori di rischio più classici, come il colesterolo totale, il fibrinogeno o la proteina C reattiva, ma, rispetto a questi, il dosaggio dei peptidi natriuretici permette un miglioramento per una più fine discriminazione di una successiva patologia cardiovascolare²¹¹.

Altro indice che risulta aumentato nel caso di CMD è la beta2 microglobulina. Questa è un marker sierologico per attivazione dell'immunità cellulare in patologie cardiache infiammatorie. Il ruolo preciso della beta 2 microglobulina non è ben noto ma i suoi livelli plasmatici sono associati alla iper-responsività delle cellule T. I suoi livelli sono risultati elevati a livello sierico sia in patologie non maligne quali l'artrite reumatoide, il LES, il morbo di Crohn che in neoplasie quali il carcinoma polmonare a piccole cellule, il carcinoma vescicale, il carcinoma ovarico, il carcinoma coloretale, la leucemia linfocitica cronica ed il mieloma multiplo²¹²⁻²²¹. I livelli di beta 2 microglobulina sono risultati elevati anche in pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica²²².

Per una stratificazione del rischio dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa di origine non ischemica si è rivelata utile la determinazione dei livelli sierici della metalloproteinasi MMP -3 che sono dei fattori predittivi indipendenti di eventi cardiaci in pazienti con DCM; pazienti con elevati livelli di MMP-3 e BNP hanno una prognosi infausta²²³.

Altri esami di laboratorio che devono essere eseguiti in pazienti con cardiomiopatia dilatativa sono quelli che ci permettono di capire se la causa primitiva risiede in un'altra patologia:

-i test di funzionalità tiroidea, per lo più in pazienti ultrasessantacinquenni con fibrillazione atriale;

-valutazione della ferritina e della TIBC per valutare l'eventuale presenza di emocromatosi;

- ANA e test sierologici per lupus;

-sierologia virale e anticorpi antimiosina se si sospetta una miocardite;

-valutazione di un eventuale feocromocitoma,

3.5 Rx torace:

L'Rx torace dimostra un'evidente dilatazione dell'ombra cardiaca (cardiomegalia cioè rapporto cardiotoracico >0.5) associata, nelle forme più avanzate generalmente, ad una congestione interstiziale ed alveolare dei campi polmonari. Altri possibili reperti riscontrabili in pazienti con scompenso cardiaco sono trasudati pleurici, linee di kerley B e talora segni di infezione o infiltrazione polmonare. La radiografia del torace consente di valutare quindi la presenza di edema polmonare, anomalie della struttura cardiopolmonare e di altre potenziali cause di dispnea.

3.6 Ecocardiogramma color doppler

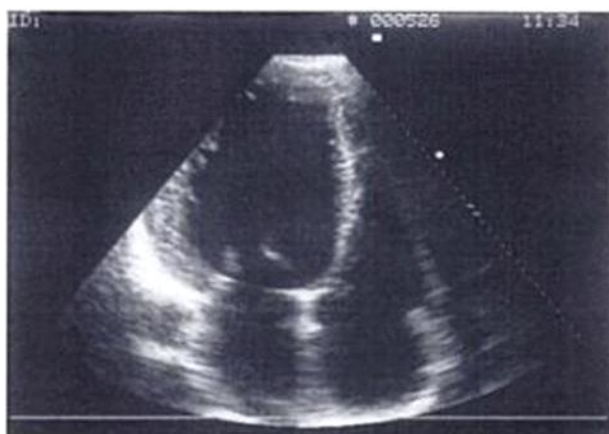


Fig. Ecocardiogramma ottenuto attraverso una finestra apicale con visione delle 4 camere che rivela una dilatazione delle camere cardiache ed in particolare del ventricolo sinistro ²²⁴.

L'ecocardiogramma rappresenta l'indagine di elezione non solo perché consente di valutare, come precedentemente detto, quei parametri che ci consentono di fare diagnosi di CMD. La sensibilità e la specificità dell'ecocardiogramma in due dimensioni per la diagnosi della disfunzione sistolica sono del 80% e del 100% rispettivamente ²²⁵

Nella cardiomiopatia dilatativa il cuore, per lo più il ventricolo sinistro, si presenta dilatato con pareti sottili e ipocinetiche. Nella CMD ischemica in particolare sono riconoscibili alterazioni regionali di cinetica nel quadro generale di ipocinesia del ventricolo sinistro che però non sono specifiche per ischemia dato che esse possono essere presenti nel 50-60% di pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica ²²⁶. L'utilizzo dell'eco-stress con dobutamina per valutare la motilità della parete può consentire di distinguere tra cardiomiopatia ischemica e non ischemica.

Measurement	Abnormality
LV ejection fraction	Reduced (<45–50%)
LV function, global and focal	Akinesis, hypokinesis, dyskinesis
End-diastolic diameter	Increased (>55–60 mm)
End-systolic diameter	Increased (>45 mm)
Fractional shortening	Reduced (<25%)
Left atrial size	Increased (>40 mm)
Left ventricular thickness	Hypertrophy (>11–12 mm)
Valvular structure and function	Valvular stenosis or regurgitation (especially aortic stenosis and mitral insufficiency)
Mitral diastolic flow profile	Abnormalities of the early and late diastolic filling patterns
Tricuspid regurgitation peak velocity	Increased (>3 m/s)
Pericardium	Effusion, haemopericardium, thickening
Aortic outflow velocity time integral	Reduced (<15 cm)
Inferior vena cava	Dilated Retrograde flow

Tabella Anomalie ecocardiografiche comuni nello scompenso cardiaco²²⁷.

Il quadro eco nella Cardiomiopatia dilatativa si caratterizza per:

dilatazione delle camere cardiache, per lo più del ventricolo sinistro, con aumentato indice di sfericità (dimensione long axis/ dimensione short axis), spesso vicino a 1 (vn. >1.5).

Frequente insufficienza mitralica “funzionale”, cioè in assenza di alterazioni strutturali dei lembi ma legata alla dilatazione dell’anulus e alla mancata coaptazione dei bordi valvolari.

Distanza tra lembo anteriore mitralico e setto maggiore di 1 cm in parasternale asse lungo.

Possibile insufficienza tricuspidalica; quest'alterazione ha anche un valore prognostico: una velocità $>3\text{m/s}$ del jet di rigurgito si associa ad alta pressione polmonare e rischio di mortalità.

Assottigliamento delle pareti del ventricolo sinistro.

Riduzione globale della cinetica del ventricolo sinistro, con riduzione della frazione di eiezione²²⁸.

Altri reperti ecocardiografici che possono essere presenti sono

Ispessimento pericardico suggestivo di pericardite costrittiva;

Shunts interatriali e interventricolari;

Anomalie del tessuto miocardico tipiche di cardiomiopatie infiltrative come ad esempio un pattern brillante suggestivo di amiloidosi.

I parametri valutabili mediante ecocardiografia che consentono di valutare la funzionalità cardiaca sono:

Volume del ventricolo sinistro. Secondo le linee guida dell' American Society of Echocardiography (ASE) la misurazione quantitativa del ventricolo sinistro dovrebbe essere ottenuta per valutare accuratamente le dimensioni delle camere cardiache. Sebbene le misure realizzate in M-mode siano utili, esse potrebbero non riflettere la reale dimensione delle camere, per lo più nei casi in cui la morfologia ventricolare sia alterata²²⁹. Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa il volume telediastolico del ventricolo sinistro supera spesso 100 mL/m^2 (vn max 75 mL/m^2).

Indice di volume tele sistolico. Viene misurato routinariamente perché dà informazioni cliniche: un suo aumento progressivo a partire da

valori normali ($<20 \text{ mL/m}^2$) o che eccede 30 mL/m^2 è un indicatore importante di deterioramento globale della funzione. In pazienti con cardiomiopatia ischemica che hanno una disfunzione globale con evidenza di infarto segmentario, un indice di volume telesistolico (ESVI) di 45 mL/m^2 identifica i pazienti con prognosi infausta.

Gittata sistolica- Utilizzando la tecnica Doppler lo stroke volume (SV) del ventricolo sinistro può essere calcolato in due modi diversi: con il metodo integrato eco-Doppler e con il metodo color Doppler ACM (Automated Cardiac flow Measurement). Con il metodo integrato eco-Doppler il calcolo della gittata sistolica è in genere effettuato a livello dell'anello della valvola aortica, che si assume essere circolare e costante durante tutta la sistole, come prodotto dell'area trasversa della valvola per la velocità di flusso attraverso di essa. La velocità di flusso viene registrata mediante Doppler pulsato ed espressa come integrale tempo-velocità (ITV) che si ottiene planimetrando il contorno della traccia Doppler del flusso aortico. La formula per il calcolo dello SV è: $SV = A \text{ ITV} = \pi (D/2)^2 \text{ ITV} = \pi r^2 \text{ ITV}$ dove A, D e r rappresentano rispettivamente l'area trasversa, il diametro e il raggio dell'orificio valvolare. Il diametro dell'anello viene misurato nella sezione asse parasternale lungo a livello dell'attaccatura dei lembi; allo stesso livello, ma nella sezione apicale 5 camere, viene posizionato il volume campione del Doppler pulsato per la registrazione della velocità di flusso. Il metodo ACM invece è basato sull'uso del color Doppler digitale e sul campionamento del profilo della velocità di flusso in molteplici punti all'interno di un box posizionato in una regione di interesse a livello dell'efflusso aortico. L'algoritmo utilizzato con questa tecnica ha il vantaggio di riconoscere automaticamente i bordi dell'area istantanea di flusso.

Questo consente di ovviare alla misura dei bordi dell'anello valvolare, che è uno dei limiti principali del metodo eco-Doppler integrato. La tecnica ACMT, tuttavia, richiede una grande accuratezza procedurale, un adeguato setting dell'ecocardiografo ed un elevato frame rate.

La frazione di eiezione, ottenuta dal rapporto tra gittata sistolica e volume telediastolico, può scendere anche sotto il 20% sebbene essa sia generalmente tra il 20 e il 40% (valore normale >55%). Sebbene la frazione di eiezione sia ridotta, la gittata sistolica e la frequenza cardiaca sono generalmente normali perché da un lato i pazienti con cardiomiopatia hanno spesso un'elevata frequenza cardiaca e dall'altro perché, essendo la gittata sistolica uguale al prodotto tra volume telediastolico e frazione di eiezione, l'effetto di una ridotta frazione di eiezione può essere controbilanciata da un aumento del volume telediastolico.

Ventricolo destro- L'interessamento delle sezioni cardiache destre è importante perché è legato a ipertensione polmonare e/o ad insufficienza ventricolare destra sia per aumento della pressione polmonare che ad interessamento patologico del miocardio del ventricolo destro. La prognosi peggiora notevolmente in seguito a dilatazione del ventricolo destro e/o ad una ridotta frazione di eiezione del ventricolo destro²³⁰.

Atrio sinistro- L'indice del volume telesistolico dell'atrio sinistro può eccedere i 50 mL/m² (limite massimo normale 28 mL/m²).

L'utilizzo delle tecniche Doppler nell'ecocardiografia dà informazioni cliniche fondamentali nella valutazione del paziente con cardiomiopatia dilatativa. Questa modalità è generalmente utilizzata per valutare la velocità del flusso sistolico nel tratto di eiezione del

ventricolo sinistro e nella cavità ventricolare a riposo e durante le manovre provocative (valore normale 0.9 m/s)²³¹.

Doppler indices	Pattern	Consequence
E/A waves ratio	Restrictive (>2, short deceleration time <115 to 150 ms)	High filling pressures Volume overload
	Slowed relaxation (<1)	Normal filling pressures Poor compliance
	Normal (>1)	Inconclusive as may be pseudo-normal
E/Ea	Increased (>15)	High filling pressures
	Reduced (<8)	Low filling pressures
	Intermediate (8–15)	Inconclusive
(A mitral–A pulm) duration	> 30 ms	Normal filling pressures
	< 30 ms	High filling pressures
Pulmonary S wave	>D wave	Low filling pressures
Vp	< 45 cm/s	Slow relaxation
E/Vp	>2.5	High filling pressures
	<2	Low filling pressures
Valsalva manoeuvre	Change of the pseudonormal to abnormal filling pattern	Unmasks high filling pressure in the setting of systolic and diastolic dysfunction

Tabella. Indici rilevabili all'ecocolorDoppler²²⁷.

Altro parametro importante valutabile con doppler è la Velocità di variazione della pressione ventricolare (DP/dt) durante il ciclo cardiaco che costituisce la prima derivata della pressione, cioè il dP/dt (in mmHg/sec). Il rationale per l'uso del dP/dt come indice di contrattilità sta nel fatto che nel ventricolo sinistro normale durante la sistole isovolumetrica le dimensioni della cavità e lo spessore delle pareti non variano. Pertanto in questa situazione la velocità massima con cui aumenta la pressione (velocità massima di variazione o dP/dtmax) dipende dalla velocità massima con cui si sviluppa la forza contrattile del ventricolo e perciò dovrebbe rifletterne la contrattilità.

Il dP/dt viene ottenuto generalmente in modo invasivo mediante cateterismo cardiaco ma, in presenza di insufficienza mitralica, frequentemente presente come detto nella cardiomiopatia dilatativa, è

possibile anche la misurazione non invasiva del dP/dt valutando la velocità del flusso rigurgitante per mezzo del Doppler continuo e convertendo mediante equazione di Bernoulli la curva di velocità in una curva di gradiente pressorio (DP)²³². Una ridotta velocità di variazione della pressione ventricolare durante il ciclo cardiaco correla con una ridotta sopravvivenza libera da eventi ²³³.

L'ecocardiogramma può anche permettere di:

-individuare un eventuale tempo di rilasciamento ridotto (=125 ms) che è un fattore indipendente di prognosi infausta in pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro, indipendentemente dalla presenza di sintomi;

-calcolare le pressioni in atrio destro e in arteria polmonare, determinate dal picco di velocità del rigurgito tricuspidalico mediante ecodoppler;

-predire la ripresa della funzione cardiaca mediante ecostress con dobutamina;

-orientarsi nella diagnosi differenziale delle diverse forme di cardiomiopatia dilatativa (vedi tabella).

Diagnosi differenziale nella cardiomiopatia dilatativa mediante ecocardiografia	Key echo features
Diagnosis	
Idiopathic dilated cardiomyopathy	The classical phenotype—varying degrees of dilatation and dysfunction
Ischaemic heart disease	Regional wall motion abnormalities, scar, aneurysm formation
Hypertension	Left ventricular hypertrophy
Severe valvular disease	Valve abnormalities
Infiltrative disease	
Amyloid	Thickened myocardium, small pericardial effusion
Sarcoidosis	Nodules, focal aneurysms
Haemochromatosis	Thickened myocardium, abnormal myocardial texture
Myocarditis	None specific, small pericardial effusion
Hypereosinophilic syndrome	Endomyocardial echogenicity indicating fibrosis particularly affecting the posterior wall Laminar thrombus attached to endocardium often at the apex
Connective tissue disease	Valve abnormalities, aortic dilatation
Toxins—alcohol, cocaine, chemotherapy, e.g. doxorubicin, trastuzumab	None specific
Endocrine	
Thyroid disease	None specific
Pheochromocytoma	Left ventricular hypertrophy
Acromegaly	Left ventricular hypertrophy
Carcinoid	Characteristic valvular abnormalities
Neuromuscular disease	Left ventricular hypertrophy Posterior wall motion abnormality in Friedrich's ataxia
Radiation	Regional wall motion abnormalities
Rheumatic carditis	Characteristic rheumatic change in valves
Neoplastic disease	None specific
Left ventricular non-compaction	Increased trabeculation of the endocardium with deep sinusoids
Peripartum cardiomyopathy	None specific
Takotsubo	Apical hypokinesia/akinesia with preservation of the basal segments
Congenital heart disease	Variable depending upon associated structural abnormalities

Adattata da Felker et al. N Engl J Med 2000;342;1077–84.

Tab. Elementi chiave ecocardiografici che possono orientare la diagnosi differenziale tra le diverse forme di cardiomiopatia dilatativa

L'ecocardiogramma consente infine di documentare eventuali asincronie nella contrazione inter- ed intra-ventricolare (conseguenti a disturbi di conduzione, in particolare il blocco di branca sinistra), che possono contribuire a peggiorare la funzione di pompa cardiaca¹⁸. I metodi ecocardiografici di valutazione della dissincronia includono: M-mode septal to posterior wall motion delay, pre-ejection right and left ventricular time intervals, Doppler tissue imaging delay, strain, strain rate, and tissue tracking²³⁴⁻²³⁷.

3.5 Ecocardiogramma con doppler tissutale (sparkle tracking e tissue doppler)

Le nuove tecnologie basate sul Doppler tissutale consentono oggi di ottenere con l'uso degli ultrasuoni nuovi parametri di funzione ventricolare rappresentati dalle velocità e dallo spostamento del miocardio e degli anelli atrio-ventricolari e dalla deformazione del miocardio stesso, espressa attraverso il calcolo dello strain e dello strain rate. Tutti questi parametri possono essere rappresentati utilizzando le mappe bidimensionali a colori di velocità, spostamento, strain e strain rate oppure i rispettivi profili temporali.

L'ecocardiografia tissue Doppler (TDE), strain e strain rate sono tecniche ad ultrasuoni in tempo reale che offrono una misura della motilità di parete e che quindi consentono di quantificare globalmente ed in maniera regionale la funzione ventricolare sinistra e destra e per migliorare l'accuratezza e la riproducibilità dei tradizionali studi ecocardiografici. La funzione ventricolare radiale e longitudinale può essere valutata mediante analisi della velocità della parete miocardica o mediante analisi della deformazione della parete usando lo strain rate e lo strain, cioè l'entità della deformazione di un segmento miocardico e la sua deformazione nel tempo. Una valutazione veloce e facile della frazione di eiezione del ventricolo sinistro è ottenuta con la misura della velocità dell'anulus mitralico durante uno studio di routine. Lo strain rate e lo strain sono meno influenzati dalla motilità miocardica e tendono ad essere uniformi in tutto il ventricolo sinistro in soggetti normali.

L'ecocardiografia con doppler tissutale presenta tre modalità: spectral pulsed wave Doppler, 2D ed color Doppler M mode.

Il doppler spettrale ad onda pulsata ha il vantaggio della misura diretta delle velocità e degli intervalli di tempo ed un'eccellente risoluzione

temporale (8ms). Il vantaggio del color Doppler invece è quello di fornire l'intera mappa bidimensionale delle velocità miocardiche e anulari. Tale mappa può essere utilizzata in modi diversi:

- 1) per estrarre il profilo di velocità relativo ad un singolo punto o a più punti;
- 2) per ottenere la ricostruzione M-mode del movimento delle pareti ventricolari;
- 3) per calcolare, attraverso una elaborazione matematica delle velocità, ulteriori parametri di funzione, e cioè lo spostamento e la deformazione.

Le velocità con cui gli anelli e il miocardio si spostano durante il ciclo cardiaco variano in senso spaziale (direzione), temporale (durante il ciclo cardiaco) e per entità.

Nell'ecocolordoppler tissutale il rosso indica il movimento verso il trasduttore (velocità positive) mentre il blu codifica per un movimento in allontanamento dal trasduttore (velocità negative). A differenza del doppler spettrale, gli strati epicardici ed endocardici possono essere analizzati separatamente. La velocità media e di picco e l'integrale tempo-velocità possono essere calcolati in ciascun segmento miocardico, in ciascuno strato miocardico e in ogni fase del ciclo cardiaco.

Il doppler tissutale consente di stimare la pressione di incuneamento (pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)) tramite il rapporto (E/Ea or E/E') tra la velocità di riempimento mitralico precoce (E) e la velocità diastolica precoce dell'anulus mitralico (Ea or e'). Un rapporto E/e' >15 suggerisce una PCWP >15 mm Hg. Questo rapporto

E/e' potrebbe non essere un adeguato indicatore della PCWP nello scompenso cardiaco avanzato ²³⁸ né predice il PCWP in pazienti con valvulopatia mitralica severa; in questi pazienti il rapporto tra il tempo di rilasciamento isovolumetrico e l'intervallo di tempo tra E ed Ea sembra correlare con PCWP²³⁹.

Il doppler tissutale M mode color encoded ha un'elevata risoluzione temporale(5-10ms).

Ci sono tre strumenti per la quantificazione TDE attualmente disponibili: TDE spettrale ad onda pulsata ricostruito, curved M mode colour display, e l'analisi del gradiente di velocità miocardica (MVG).

Le velocità e lo spostamento degli anelli valvolari e del miocardio ottenibili, come visto, utilizzando la tecnica Doppler dipendono dalla funzione contrattile del miocardio e dalla sua capacità di rilasciamento ma sono anche influenzati da molti altri fattori, e in primo luogo dalle condizioni di carico, dai movimenti globali del cuore e dai movimenti delle pareti vicine alla sede miocardica o anulare dove è effettuato il campionamento delle velocità. L'influenza di tali fattori viene in parte superata con la valutazione della deformazione miocardica e il calcolo dello strain rate e dello strain regionale. Il calcolo dello strain rate poggia su una elaborazione matematica delle velocità miocardiche che consiste nel calcolare la differenza fra le velocità di punti vicini. Tali differenze di velocità sono divise per la distanza fra i punti a cui appartengono e in questo modo viene ottenuto il cosiddetto "gradiente di velocità" o "strain rate". Questa tecnica consente di generare una specifica mappa di gradienti di velocità nella quale i colori dal giallo al rosso sono usati per indicare lo strain rate negativo, quelli dal blu al bianco lo strain

rate positivo e il colore verde per indicare l'assenza di strain rate, cioè l'assenza di deformazione miocardica.

Strain e strain rate sono quindi modalità derivate del Doppler tissutale che sono disponibili anche in real time. Le misure di strain rate valutano l'entità della deformazione di un segmento tissutale. Lo strain rate sistolico di picco rappresenta la massima velocità di deformazione in sistole. Un algoritmo calcola le differenze spaziali nelle velocità tissutali tra campioni vicini. Lo strain si ottiene integrando lo strain rate nel tempo e rappresenta la deformazione di un segmento tissutale nel tempo: lo strain è espresso come percentuale di cambiamento dalle dimensioni originali.

La valutazione dello strain e strain rate miocardico mediante Doppler tissutale ha dei limiti intrinseci alla metodica Doppler. Il primo limite è rappresentato dal fatto che il fascio ultrasonoro deve essere il più parallelo possibile alla direzione dello spostamento o della deformazione che si vuole misurare e questo rappresenta un limite sia per la valutazione della funzione longitudinale nel ventricolo sinistro dilatato o distorto che per la valutazione dello strain radiale che potrà quindi essere effettuato esclusivamente a livello della parete posteriore e del setto interventricolare. Un altro limite è legato agli artefatti da rumore che possono rendere particolarmente difficile la quantificazione dello strain rate. Infine la necessità di effettuare il tracking manuale dell'area campione durante il ciclo cardiaco ai fini di mantenere tale area all'interno dei bordi endocardici rende la metodica "time-consuming" e operatore dipendente.

Per ovviare a tali inconvenienti è stata sviluppata una nuova metodica che consente di estrapolare le informazioni di strain rate e strain a

partire dalle immagini ottenute in Bmode in scala di grigio. Questo è reso possibile in seguito al miglioramento ottenuto nella risoluzione delle immagini 2-D con l'utilizzo della seconda armonica e l'incremento del frame rate. La tecnica (speckle tracking) si basa sul riconoscimento di gruppi di pixel all'interno della parete miocardica con specifiche caratteristiche acustiche che, appunto per le loro caratteristiche di riflettività, vengono seguiti frame per frame durante il ciclo cardiaco. Dallo spostamento così calcolato è possibile estrarre sia le informazioni di velocità sia di strain rate e strain.

L'ecocardiografia speckle-tracking è consente quindi una valutazione quantitativa ed obiettiva della funzione miocardica globale e regionale indipendentemente dall'angolo di insonicazione e dai movimenti cardiaci traslazionali²⁴⁰⁻²⁴². Essa si basa sull'analisi della dislocazione spaziale degli "speckles", definiti come spots generati dall'interazione tra il fascio ultrasonoro e le fibre miocardiche nell'ecografia 2D di routine. Valutando il dislocamento di questi spots durante il ciclo cardiaco, l'ecocardiografia speckle tracking consente un'elaborazione semiautomatica in tre dimensioni della deformazione miocardica: longitudinale, radiale e circonferenziale ed inoltre permette di valutare al bisogno la direzione e la velocità della rotazione del ventricolo sinistro²⁴³.

I parametri che questa tecnica ci consente di valutare sono mostrati in tabella.

Strain	Deformazione miocardica
Strain rate	velocità della deformazione miocardica
Longitudinal strain	deformazione miocardica in direzione base apice
Radial strain	Deformazione miocardica direzionata radialmente verso il centro del ventricolo sinistro
Circumferential strain	Accorciamento miocardico del ventricolo sinistro lungo il perimetro circolare osservato in asse corto
Twisting	Differenza tra rotazione media apicale e basale in fase sistolica
Torsion	Twisting normalizzato per la distanza base apice
Untwisting	Differenza tra la rotazione media apicale e basale in fase diastolica
Untwisting rate	velocità di untwisting
Bull's-eye	Rappresentazione topografica del valore strain per tutti i 17 segmenti
Post-systolic index	Percentuale di valore strain postsistolico comparator al picco massimo di strain.

Tab Parametri misurabili in speckle tracking echocardiography e loro definizione.

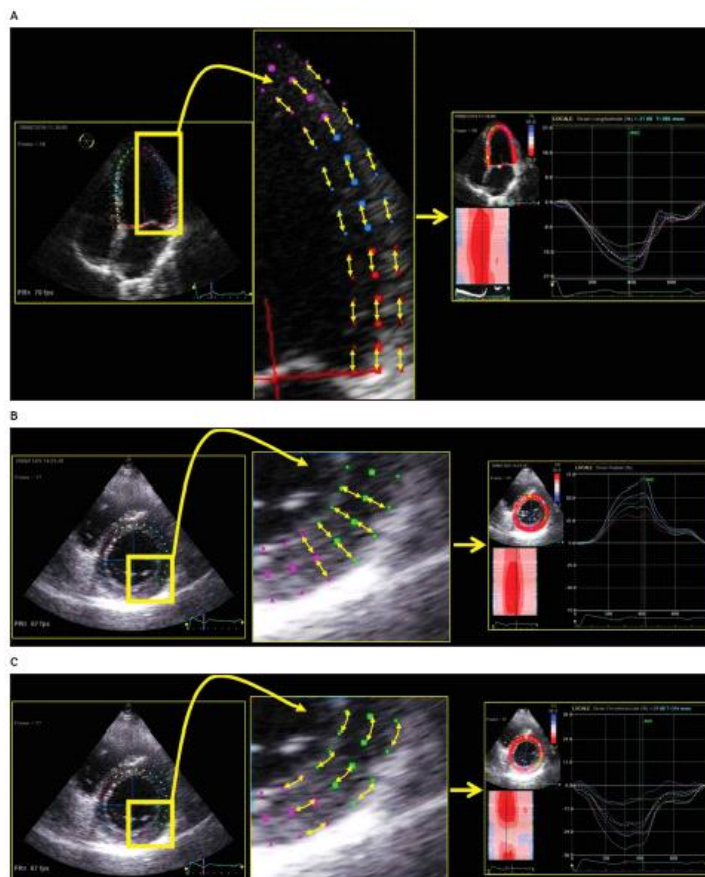


Fig analisi ecocardiografica speckle-tracking echocardiographic della deformazione miocardica che mostra la misurazione dello strain longitudinale (A), radiale B) e circonferenziale (C)²⁴⁴.

I risvolti clinici di questa tecnica sono parecchi: l'ecocardiografia speckle tracking consente un'accurata valutazione delle dinamiche miocardiche sistoliche e diastoliche in condizioni fisiologiche e patologiche quali l'ipertensione arteriosa, le valvulopatie, disfunzioni subcliniche della funzione sistolica nel diabete, coronaropatie, scompenso cardiaco, dissincronie meccaniche e cardiomiopatie. Nella cardiomiopatia dilatativa lo strain è ridotto in tutte le tre dimensioni dello spazio. L'entità dello strain può essere un parametro utile per valutare il trattamento o un peggioramento della patologia^{245,246}.

Nella cardiomiopatia takotsubo questa tecnica di imaging ha un importante ruolo nella diagnosi perché i pattern regionali di strain non sono correlate alla distribuzione delle coronarie²⁴⁷.

Nello scompenso cardiaco in particolare lo strain longitudinale del ventricolo sinistro peggiora progressivamente dalla classe NYHA I a NYHA IV; inoltre, in pazienti con disfunzione diastolica lieve, il twisting sistolico, la torsione e l'untwisting diastolico sono significativamente aumentati mentre in pazienti con disfunzione diastolica severa e aumentate pressioni di riempimento, questi parametri sono normali o ridotti^{248- 251}. Uno studio longitudinale condotto su pazienti con scompenso cardiaco e ridotta frazione di eiezione ha mostrato che lo strain circonferenziale globale è un importante fattore predittivo di eventi cardiaci²⁵²; un altro studio ha indicato come lo strain longitudinale globale sia un fattore predittivo superiore di outcome rispetto alla frazione di eiezione e al wall motion score index²⁵³.

3.8 Ecocardiogramma 3D e 4D (3D live)

L'ecocardiografia tridimensionale si è rivelata nell'ultima decade una tecnica più accurata e riproducibile per la valutazione del ventricolo sinistro evitando l'uso di presupposti geometrici della morfologia dello stesso. Tre metodi sono stati proposti per l'acquisizione di dati d'immagine temporali e posizionali: l'uso di "positional locators" (freehand scanning), sistemi rotazionali e scanning volumetrici real-time.

L'eco 3D ha un elevato potere nella valutazione immediata del ventricolo sinistro in molti scenari clinici anche mediante manovre provocative e durante procedure interventistiche.

Sebbene l'eco 2D consenta di stimare la struttura e la funzionalità cardiaca e di valutare gli effetti emodinamici, l'eco 3d real time aggiunge notevoli benefici: l'eco 3D dà informazioni complete su masse intracardiache comprese dimensioni, forma, consistenza, mobilità e sede; consente di differenziare un trombo da altre masse; consente di valutare un'eventuale disfunzione del ventricolo destro che comporta un outcome peggiore; nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa, che hanno solitamente una morfologia del ventricolo sinistro distorta, l'eco 3D può quantificare la funzione del ventricolo sinistro senza richiedere di trattenere il respiro a lungo e senza la necessità di una piena collaborazione da parte del paziente, risultando comunque più accurata della risonanza magnetica.

L'eco 3D si è rivelata molto utile anche con lo sviluppo della 3D speckle tracking (3D-STE) che ha consentito una valutazione della deformazione del miocardio più completa e accurata. Gli svantaggi dell'eco speckle tracking 2d (2D-STE) sono rappresentati dai fuori piano che si determinano nell'imaging asse corto legati ai movimenti

longitudinali del cuore durante il ciclo cardiaco e dalla rotazione circonferenziale che determina delle deformazioni della parete tridimensionali non rilevabili con l'eco 2D e che influenzano l'accuratezza del tracking. Questi svantaggi sono stati superati con l'avvento dell'eco 3D²⁵⁴⁻²⁵⁷. Recentemente diversi studi hanno sottolineato l'importanza di questa tecnica in diverse condizioni patologiche^{258,259}.

L' Area tracking è un nuovo parametro, presentato all'Euroecho 2009 di Madrid, per la valutazione regionale e globale della funzione ventricolare sinistra, derivato con la tecnica del 3D Wall Motion Tracking che, a sua volta, si basa sulla tecnica 3D speckle tracking. L'Area Tracking riflette la deformazione della superficie endocardica durante la contrazione ed il rilassamento del ventricolo sinistro. Poiché un'area è il prodotto di una lunghezza e di una larghezza, l'Area Tracking può essere considerata una combinazione di tracking longitudinale e circonferenziale. Un segmento del ventricolo sinistro cambierà la sua forma durante il ciclo cardiaco. La superficie endocardica diminuisce durante la sistole per l'accorciamento longitudinale (longitudinal strain) e circonferenziale (circumferential strain), mentre si incrementa lo spessore miocardico (radial strain).

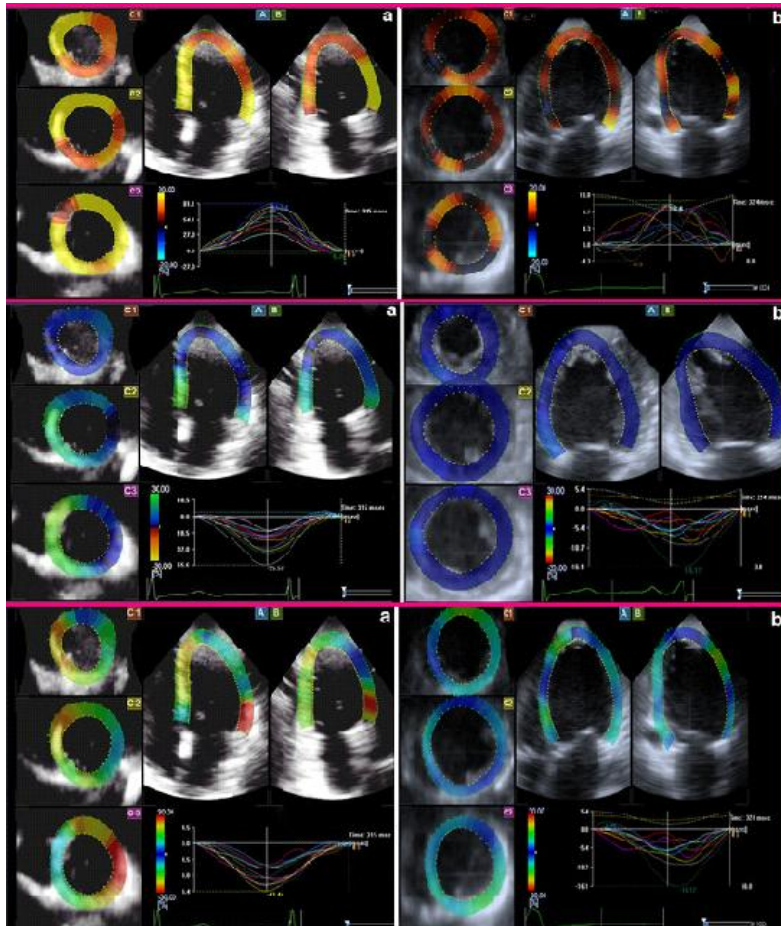


Fig. Strain rate radiale (in alto), circonferenziale (al centro) e longitudinale (in basso) di soggetti normali (a) e di soggetti con cardiomiopatia dilatativa (b). I pazienti con CMD mostrano un strain radiale, circonferenziale e longitudinale significativamente inferiore dei soggetti normali²⁶⁰.

Dal momento che il volume miocardico (o LV mass) è costante nel corso del ciclo cardiaco, anche il prodotto della curva dell'area Area Tracking per lo strain radiale è costante. Il valore dell'Area Tracking è inversamente proporzionale all'ispessimento, che è espresso dal 3D radial strain.

Nella cardiomiopatia dilatativa si ha una riduzione dello strain longitudinale, radiale e circonferenziale e la dilatazione del ventricolo

sinistro che determina un cambiamento dell'angolo di contrazione (myocardial running) delle fibre miocardiche per lo più a livello apicale. Contemporaneamente si determina una ridotta perfusione miocardica che aumenta l'ischemia subendocardica e subepicardica, che porta a necrosi e fibrosi²⁶⁰.

3.9 RMN cardiaca

L'attuale utilizzo diagnostico della RM nell'imaging cardiaco è stato reso possibile dallo sviluppo tecnologico delle apparecchiature che hanno consentito di ridurre i tempi di acquisizione delle immagini con il miglioramento del rapporto segnale-rumore e contrasto-rumore. Allo stato attuale per lo studio cardiaco sono indispensabili apparecchiature ad alto campo magnetico, bobine multicanale (*phased-array*) e software di ricostruzione dedicati per la creazione dell'immagine.

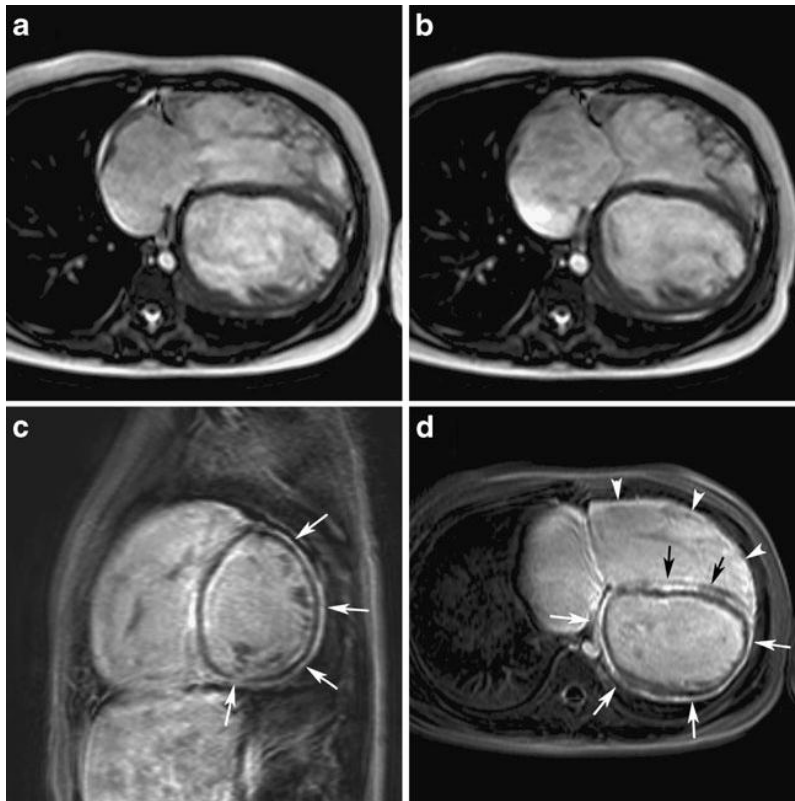


Fig. Extreme form of dilated cardiomyopathy in an 11-yearold girl involving both ventricles, and clinically presenting with severe symptoms of heart failure. SSFP cine MR image in the axial plane at end-diastole (a) and end-systole (b). Late gadolinium enhancement (LGE) MRI in the midventricular short-axis plane (c) and axial plane (d). LGE MRI shows diffuse strong subepicardial enhancement in the LV (white arrows in c, d), along the subendocardium of the RV (black arrows) (d), and of the RV free wall (white arrowheads) (d). Unfortunately the patient died while on the waiting list for a cardiac transplant ²⁶¹.

La Risonanza magnetica cardiaca (RMC) può essere un utile strumento per la valutazione di pazienti con cardiomiopatia dilatativa; la cineRM infatti consente di ottenere misure volumetriche, spessori telediastolici della parete del ventricolo sinistro, spessori della parete del ventricolo sinistro dalla fine della diastole alla fine della sistole e

misure che descrivono il movimento del ventricolo destro e sinistro e consentono di valutare inoltre l'eventuale presenza di patologie correlate alla cardiomiopatia dilatativa come la presenza di trombi o di disfunzioni valvolari.

Valutazione dei volumi cardiaci e della funzione ventricolare
Valutazione della contrattilità miocardica
Caratterizzazione del tessuto miocardico
Valutazione della non compattazione del ventricolo sinistro
Valutazione del sistema coronarico arterioso e venoso.
Valutazione della vitalità miocardica
Valutazione dell'entità di dissincronie del ventricolo sinistro mediante tecniche DENSE (displacement encoding with stimulated echoes) e TVM (tissue velocity mapping)
Identificazione e selezione dei pazienti eleggibili per la terapia di resincronizzazione cardiaca

Tab. Principali informazioni desumibili tramite RMC.

Rispetto a tutte le altre tecniche di imaging, la RMC ha il vantaggio di non utilizzare radiazioni ionizzanti e di fornire un'elevata risoluzione spaziale e un'elevata qualità diagnostica delle immagini nella quasi totalità dei pazienti.

La RMC consente una valutazione della grandezza, della geometria e della massa del ventricolo sinistro e, grazie alle tecniche di *tagging* e *phase contrast*, anche uno studio completo della funzione sistolica e diastolica ventricolare²⁶².

La valutazione del volume, della massa e della funzione sistolica del ventricolo sinistro ottenuta con tale tecnica appare più affidabile rispetto all'ecocardiografia bidimensionale e mantiene una migliore riproducibilità interosservatore anche nei confronti dell'eco3D²⁶³.

Attraverso opportune sequenze di acquisizione, inoltre, è possibile ottenere immagini "a contrasto di fase" (*phase contrast*, PC) o anche "a codifica della velocità di flusso" (*velocità encoding*, VENC) che

contengono informazioni sulla velocità del sangue nell'aorta ascendente. Dall'elaborazione dei dati ottenuti è possibile ottenere la gettata sistolica anterograda, e quindi il flusso, cioè la portata cardiaca. Se è presente insufficienza mitralica, conoscendo sia la gettata sistolica totale sia quella anterograda (ottenuta col metodo VENC), è anche possibile calcolare, per differenza, il volume rigurgitante. Inoltre, dividendo il volume rigurgitante mitralico per la gettata sistolica totale, che equivale al volume di flusso anterogrado attraverso la mitrale, è possibile calcolare la frazione di rigurgito mitralica²⁶².

Oggi la CRM offre anche la possibilità di valutare la funzione diastolica, e quindi gli effetti della dissincronia ventricolare sulla meccanica cardiaca nella fase diastolica, e di stimare il livello delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro²⁶⁴. Le modalità di valutazione della funzione diastolica sono diverse:

1-le curve volume/tempo ricavate dalle sequenze di cine-RM consentono di derivare alcuni indici indiretti di funzione diastolica quali il *peak filling rate*, che è la velocità massima di riempimento ventricolare, e il *time-to peak filling rate* cioè il tempo che intercorre tra il termine della sistole e il picco del riempimento ventricolare;

2- le sequenze PC (o VENC) per l'analisi della direzione e delle velocità dei flussi a livello della valvola mitrale e delle vene polmonari²⁶⁵. La tecnica VENC applicata allo studio delle pareti miocardiche permette anche la misura delle velocità tissutali²⁶⁶, del picco dell'onda Ea a livello del setto e della parete laterale e del rapporto E/Ea.

3-la tecnica di *tagging* consente di studiare la velocità di *untwisting* del ventricolo sinistro che può essere utile per studiare la funzione diastolica soprattutto in quelle condizioni che influenzano le velocità di riempimento come l'età, l'ipertensione e lo scompenso cardiaco.

La RMC ha la capacità di valutare la dissincronia meccanica utilizzando o le tecniche di *tagging* per valutare lo strain e lo strain rate o la tecnica PC o VENC che valuta la velocità di movimento delle pareti miocardiche²⁶².

La RMC consente di misurare la velocità longitudinale delle pareti miocardiche nel piano 4 camere e di valutare le velocità parietali relative all'accorciamento circonferenziale e all'ispessimento miocardico radiale di tutti i segmenti miocardici nelle sezioni asse corto²⁶⁷⁻²⁶⁹. Il doppler tissutale, a differenza della CRM, non è in grado di valutare la velocità circonferenziale della maggior parte dei segmenti ventricolari in quanto tale tecnica è sensibile all'angolo di insonicazione.

La RMC consente la ricerca di ischemia anche inducibile mediante CRM da stress utilizzando protocolli farmacologici con dipiridamolo o dobutamina ad alte dosi, che ha un'accuratezza diagnostica, superiore a quella dell'eco-stress con dobutamina²⁷⁰, può essere utilizzata non soltanto per valutare le anomalie della *wall motion* ma anche per studiare la perfusione miocardica utilizzando i mezzi di contrasto.

La CRM da stress può inoltre valutare inoltre la presenza di vitalità miocardica, dello spessore del miocardio necrotico e della riserva contrattile.

La vitalità miocardica può essere valutabile inoltre con la *RMC con contrasto*, mediante la quale il tessuto necrotico, che appare iperintenso (*hyperenhancement*), viene differenziato dal miocardio circostante non necrotico e vitale, che appare fortemente ipointenso.

La CRM offre la possibilità di valutare in modo dettagliato il tessuto cicatriziale sotto vari aspetti: diagnosi eziologica, sede, transmuralità ed estensione spaziale della cicatrice infartuale (o dell'area di fibrosi miocardica), rapporto spaziale della cicatrice con la sede dell'elettrodo stimolatore.

La RMC consente inoltre di differenziare il *pattern* di distribuzione della fibrosi/necrosi di tipo ischemico (a partenza dal subendocardio) presente nella cardiomiopatia ischemica e di tipo non ischemico (a partenza dal mesocardio o, in certi casi, dal subpericardio con scarso o assente interessamento del subendocardio) presente nella cardiomiopatia non ischemica.

<p>Volume cicatriziale regionale (posterolaterale o settale) (espresso in % del volume miocardico regionale)</p> <p>Carico cicatriziale totale (<i>total scar burden</i>)</p> <p>Metodo di calcolo</p> <p>Step 1: scelta di un modello segmentario del ventricolo sinistro (in genere 17 segmenti)</p> <p>Step 2: assegnazione di un punteggio di transmuralità della cicatrice (<i>hyperenhancement</i>) ad ogni segmento utilizzando in genere una scala di 5 punti (dove 0 = 0% e 4 = 100%)</p> <p>Step 3: calcolo dello <i>scar burden</i> totale come rapporto tra la somma dei punteggi segmentari e il numero di segmenti</p>	<p>Estensione spaziale della cicatrice (n. segmenti miocardici con punteggio in <i>hyperenhancement</i> diverso da 0)</p> <p>Volume cicatriziale totale (espresso in % del volume miocardico totale)</p> <p>Metodo di calcolo dei volumi cicatriziali</p> <p>Step 1: si effettua la planimetria dell'area di interesse</p> <p>Step 2: l'area viene moltiplicata per lo spessore della sezione tomografica ottenendo un volume parziale</p> <p>Step 3: i volumi parziali sono sommati per generare il volume totale (della cicatrice o di tutto il miocardio)</p> <p>Step 4: il volume cicatriziale viene espresso in % del volume miocardico regionale o totale</p>
--	---

Tab. Parametri di valutazione del tessuto cicatriziale e metodi utilizzati per il loro calcolo mediante risonanza magnetica con contrasto.

Tramite RM è possibile identificare anche la cardiomiopatia ipertrofica, la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro e l'accumulo intracardiaco di amiloide.

Infine la RMC può essere usata per la caratterizzazione del tessuto miocardico usando sequenze pesate in T2, T2* e/o usando il contrast enhancement; queste sequenze possono persino rimpiazzare la biopsia endomiocardica come nella cardiomiopatia da deposizione di ferro.

3.10 Tac cuore

La TAC multistrato utilizza gantry rotanti meccanicamente. I diversi scanner TAC hanno in comune due caratteristiche: una risoluzione temporale sufficiente a consentire l'imaging cardiaco senza artefatti da movimento se la frequenza cardiaca è regolare e lenta (di solito meno di 60 a 70 battiti / min), e l'acquisizione di più di uno strato ad ogni rotazione del gantry.

La risoluzione temporale di uno scanner TC è definita dal tempo di rotazione del suo gantry. Gli scanner TC multistrato utilizzati per la TC cardiaca dovrebbero avere un tempo di rotazione del gantry inferiore a 420 msec (corrispondente ad una risoluzione temporale inferiore a 210 msec), e dovrebbero usare un fascio di raggi X con una collimazione inferiore a 1 mm.

La tecnologia della TC è in continua e rapida evoluzione. Gli scanner più in uso acquisiscono almeno 64 strati simultaneamente con una collimazione di 0,6 mm con un tempo di rotazione del gantry di 333 msec (corrispondente ad una risoluzione temporale di circa 167 msec). I nuovi scanner TCMD sono in grado di acquisire 256 o 312 fette ad ogni rotazione del gantry.

E' anche disponibile ormai una TC con fonte doppia e doppia energia che riduce efficacemente la risoluzione temporale del 50 percento a 83 msec, facilitando in tal modo l'acquisizione delle immagini senza la necessità di beta bloccanti.

Per facilitare la scansione e ottimizzare la qualità dell'immagine, la maggior parte dei pazienti sottoposti a Tac cardiaca con gli scanner TC più attuali ricevono beta-bloccanti per via orale o endovenosa o entrambi per rallentare la frequenza cardiaca a meno di 60 a 70 battiti al minuto. La nitroglicerina sublinguale a volte è somministrata immediatamente prima della scansione per ottenere una vasodilatazione.

L'iniezione di mezzo di contrasto iodato è necessaria per effettuare angioTC coronarica; nella maggior parte dei casi vengono iniettati da 60 a 120 mL per via endovenosa ad una velocità di 2 - 5 ml / min.

La Tc multistrato consente la valutazione della vitalità miocardica attraverso lo studio del late enhancement analogamente alla RM cardiaca. In particolare, in pazienti con infarto miocardico cicatrizzato queste due tecniche hanno mostrato un eccellente accordo nella valutazione della localizzazione, grandezza e transmuralità dell'area di necrosi.

La TC multistrato consente inoltre di visualizzare la distribuzione dell'albero venoso coronarico e di documentare un'eventuale occlusione venosa e la vicinanza della vena interessata al nervo frenico o al diaframma.

Studi preliminari indicano, infine, che la MDTC eseguita durante infusione di adenosina è in grado di individuare difetti di perfusione in

territori miocardici irrorati da vasi con aterosclerosi ostruttiva; l'elevata risoluzione spaziale della MDCT consente anche la valutazione della distribuzione subendocardica dell'ischemia miocardica.

La TC multistrato ha quindi una buona accuratezza diagnostica per l'individuazione di coronaropatia in pazienti con cardiomiopatia dilatativa per la sua buona sensibilità e il suo valore predittivo negativo. La Tac a 64 strati si è rivelata utile non solo per discriminare le forme di cardiomiopatia dilatativa idiopatica da quelle dovute a severa coronaropatia ma anche per quantizzare l'estensione e la severità della coronaropatia che sono fattori predittivi indipendenti di un peggiore outcome a lungo termine. L'accuratezza diagnostica, che è quasi del 100% con la TC a 64 strati, e la non invasività sono sicuramente dei vantaggi della Tc rispetto alla coronarografia ma la dose media effettiva di radiazioni con la TC a 64 strati è ancora alta (19mSv) mentre la dose utilizzata per l'angiografia coronaria è inferiore (all'incirca 6-8 mSv).

La funzione ventricolare sinistra e destra può essere studiata mediante MDCT, oggi possibile unicamente utilizzando il gating retrospettivo, cioè l'acquisizione dei dati grezzi per tutta la durata del ciclo cardiaco. Questo comporta un notevole incremento della dose radiologica anche rispetto allo studio del circolo coronarico, per il quale si può utilizzare il gating prospettico con erogazione di dose solo in fase diastolica. A causa dell'uso di radiazioni ionizzanti, pertanto, l'imaging con TC va considerato come un'alternativa all'ecocardiografia (quando questa metodica non è utilizzabile a causa di un'inadeguata finestra acustica)

e alla RM (quando questa non è disponibile o è controindicata, ad esempio in presenza di pacemaker o defibrillatori)²⁷³.

3.11 Scintigrafia miocardica

In studi che hanno utilizzato la SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) usando il Tallio 201 (201Tl) o il Tecnezio (99mTc-tetrofosmin and 99mTc-methoxyisobutyl isonitrile), sono state individuate diverse variabili che sono marcatori di cardiomiopatia ischemica come la presenza anomalie diffuse della perfusione miocardica a riposo²⁷⁴⁻²⁷⁶, la completa assenza di uptake segmentale²⁷⁷, anomalie segmentarie della motilità di parete, l'estensione del difetto di perfusione dopo stress^{278,279} e la presenza di ischemia miocardica²⁸⁰. Criteri altamente specifici ma poco sensibili per parlare di cardiomiopatia ischemia con SPECT con Tc sono la presenza di almeno un segmento di parete con grado di perfusione 4 (cioè assenza di uptake) a riposo e pattern del ventricolo sinistro alterato. La migliore tecnica per studiare la vitalità miocardica è la PET-gated che offre la possibilità di valutare la funzione contrattile la perfusione e il metabolismo del glucosio e degli acidi grassi. Il cosiddetto mismatch pattern (o mismatch perfusione\metabolismo) è il criterio fondamentale per la diagnosi di vitalità miocardica. Nella pratica clinica la tecnica più usata comunque è la SPECT-gated (cioè sincronizzata con l'ECG) per lo più con Tecnezio che consente quindi di valutare la vitalità miocardica secondo i criteri già illustrati nella tabella nel capitolo 2.1³⁷⁻⁴⁹ e di valutare l'escursione miocardica e lo spessore della parete.

La scintigrafia cardiaca con I-123- metaiodobenzilguanidina (123I-MIBG) è un'importante metodica che consente di valutare in vivo il

sistema nervoso simpatico. Diversi studi hanno validato il valore prognostico di quest'esame in pazienti con scompenso cardiaco²⁰. I benefici della terapia medica correlano solitamente con un aumento dell'entità dell'uptake cuore/mediastino (Heart/mediastinal (H/M)) di 123I-MIBG e con una riduzione dell'entità del washout miocardico (MW) di 123I-MIBG. La rilevanza clinica di questa tecnica è stata dimostrata in pazienti con cardiomiopatia dilatativa che presentano un ridotto uptake H/M ed un aumento dei valori di MW²⁸¹.

3.12 CVG

L'angiografia coronarica è ancora il metodo di prima scelta per la diagnosi di patologia delle arterie coronarie in pazienti con cardiomiopatia dilatativa.

Le linee guida dell' ACC/AHA del 2005 aggiornate nel 2009 hanno raccomandato l'effettuazione dell'arteriografia coronarica, a meno di controindicazioni, nelle seguenti condizioni ²:

pazienti che si presentano con scompenso cardiaco e angina o ischemia significativa;

pazienti con dolore toracico che potrebbe essere o non essere di origine cardiaca ma nei quali l'anatomia cardiaca non è nota o in pazienti con sospetta coronaropatia ma senza angina (classe IIa).

La diagnosi di cardiomiopatia ischemica è un fattore predittivo indipendente di mortalità; l'estensione della patologia coronarica determinata angiograficamente contribuisce più della sola diagnosi clinica di cardiopatia ischemica nel dare informazioni prognostiche²⁸².

I reperti angiografici comunque devono essere considerati nel contesto clinico del singolo paziente: la presenza di coronaropatia asintomatica in paziente con cardiomiopatia dilatativa non indica necessariamente che la coronaropatia è la causa a meno di evidenza di precedente infarto o di miocardio ibernato^{24,283}.

Inoltre per definire l'anatomia delle arterie coronarie altre informazioni utili che si possono ottenere tramite la cateterizzazione cardiaca sono:

le misure di gittata cardiaca, entità della disfunzione del ventricolo sinistro, pressione telediastolica del ventricolo sinistro sono utili per valutare la gravità della patologia.

la biopsia endomiocardica del ventricolo destro o sinistro può essere effettuata se si sospetta una causa inusuale di miocardite²⁸⁴.

Anomalie/shunts intracardiaci e anomalie delle arterie coronarie possono essere rivelate e può essere valutata l'entità dell'ipertensione polmonare secondaria.

Se viene documentata una patologia coronarica importante, un miglioramento dell'outcome con la rivascolarizzazione rispetto alla terapia medica sembra aversi solo in pazienti con miocardio ibernato²⁷. La rivascolarizzazione del miocardio vitale può avere effetti positivi come la riduzione del rimodellamento del ventricolo sinistro e l'incidenza di eventi ischemici ricorrenti e di aritmie maligne²⁸⁴.

Le potenziali complicazioni sono legate all'invasività della procedura e possibili altre serie complicazioni come embolie e raramente infarto miocardico, tachiaritmie ventricolari, ictus e morte^{285,286}.

4.Terapia

Per parlare di terapia dello scompenso cardiaco è necessario dapprima fare una suddivisione dello scompenso in acuto e cronico. Le principali società hanno pubblicato delle linee guida per il trattamento dello scompenso cardiaco. Queste comprendono le linee guida del 2005 dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) aggiornate nel 2009², la consensus conference del 2006 della Canadian Cardiovascular Society²⁸⁷, le linee guida del 2008 dell'European Society of Cardiology (ESC)²²⁷, e le linee guida del 2010 della Heart Failure Society of America²⁸⁸.

La terapia dello scompenso cardiaco acuto prevede un approccio multi farmacologico che viene intrapreso sulla base di uno stretto monitoraggio clinico del paziente (vedi tab)

Approccio terapeutico generale allo scompenso cardiaco acuto sulla base dei dati ottenuti dal monitoraggio emodinamico invasivo.

Parametro emodinamico	Approccio terapeutico consigliato				
IC	Ridotto	Ridotto	Ridotto	Ridotto	Normale
PCP	Bassa	Alta o normale	Alta	Alta	Alta
PAS (mmHg)		> 85	< 85	> 85	
Profilo terapeutico	Somministrare fluidi	Vasodilatatori (sodio nitroprussiato, NTG); può essere necessario somministrare fluidi	Prendere in considerazione inotropi (dobutamina, dopamina) e diuretici e.v.	Vasodilatatori (sodio nitroprussiato, NTG); unità di diuretici e.v. e prendere in considerazione inotropi (dobutamina, levosimendan, PDEI)	Diuretici e.v. se la PAS è bassa Inotropi vasocostrittivi

Per i pazienti con scompenso cardiaco acuto: IC ridotto < 2.2 l/min/m²; PCP bassa se < 14 mmHg, alta se > 18-20 mmHg. IC = indice cardiaco; NTG = nitroglicerina; PAS = pressione arteriosa sistolica; PCP = pressione capillare polmonare; PDEI = inibitori della fosfodiesterasi.

Tab. Terapia dello scompenso cardiaco acuto secondo l'ESC ².

Le terapie raccomandate dall'ESC per lo scompenso cardiaco acuto sono:

Ossigeno e assistenza ventilatoria. Il mantenimento di una SaO₂ (saturazione ossiemoglobinica) nei limiti della norma (95-98%) è

importante per ottimizzare il trasporto di ossigeno e l'ossigenazione degli organi, contribuendo, in tal modo, alla prevenzione dello sviluppo di danno d'organo irreversibile e di insufficienza multiorgano. In particolare, l'impiego della CPAP e della NIPPV in pazienti con edema polmonare cardiogeno riduce la necessità di intubazione endotracheale e di ventilazione meccanica, anche se non è certo che ciò riduca significativamente la mortalità; ciononostante vi è una tendenza in questa direzione.

Morfina e suoi analoghi. La morfina è indicata nelle fasi iniziali del trattamento del paziente ospedalizzato con SC acuto severo, soprattutto se associato ad uno stato ansioso e a dispnea.

Vasodilatatori. I vasodilatatori, quali nitroglicerina e nitroprussiato, sono indicati come terapia di prima scelta in pazienti con SC acuto a meno quando l'ipoperfusione e/o i segni di congestione sono associati ad una pressione arteriosa adeguata e/o ad una diuresi ridotta al fine di migliorare la perfusione periferica e/o di diminuire il precarico.

Diuretici. I diuretici sono indicati nei pazienti con SC acuto e con peggioramento acuto di uno SC cronico in presenza di sintomi secondari a sovraccarico di fluidi.

Farmaci inotropi. La somministrazione dei farmaci inotropi è indicata nei pazienti con segni di ipoperfusione periferica, con o senza congestione o edema polmonare, refrattari ai diuretici e ai vasodilatatori, somministrati a dosi ottimali anche se l'impiego di questi farmaci è potenzialmente dannoso per l'aumento della richiesta miocardica di ossigeno e per il sovraccarico di calcio intracellulare. In caso di SC acuto con ipotensione, la dopamina può essere impiegata come agente inotropo ma in assenza di una risposta favorevole, la

terapia va interrotta¹²⁶. Attualmente la dobutamina è indicata, al fine di aumentare la portata cardiaca, in caso di evidenza di ipoperfusione periferica con o senza congestione o edema polmonare refrattari alla terapia con diuretici e con vasodilatatori a dosi ottimali.

Gli inibitori della fosfodiesterasi quali il milrinone (che però non è in commercio in Italia) l'enoximone e l'amrinone (ancora disponibile in Italia) sono indicati in caso di segni di ipoperfusione periferica, con o senza congestione, refrattaria a dosaggi ottimali di diuretici e vasodilatatori con una conservata pressione arteriosa sistemica.

Il levosimendan è indicato nei pazienti con SC sintomatico con bassa portata, secondario a disfunzione sistolica ventricolare sinistra senza importante ipotensione.

L'adrenalina è somministrata in caso di refrattarietà alla dobutamina e di pressione arteriosa persistentemente bassa.

La noradrenalina aumenta le resistenze vascolari sistemiche per cui è preferibile utilizzarla, associata o meno alla dobutamina, nei casi di ipotensione arteriosa conseguente a riduzione delle resistenze vascolari sistemiche, come avviene nello shock settico.

I glicosidi cardiaci nei pazienti con SC acuto aumentano lievemente la portata cardiaca²⁸⁹ e diminuiscono le pressioni di riempimento²⁹⁰; in pazienti con SC severo con episodi di aggravamento acuto, i glicosidi cardiaci si sono dimostrati efficaci nel ridurre nuovi episodi di aggravamento acuto²⁹¹. Purtroppo, nello studio AIRE la terapia digitalica ha avuto effetti sfavorevoli sulla prognosi dei pazienti con IMA associato a SC²⁹².

Trattamento chirurgico. Lo SC acuto è una complicanza grave di numerose patologie cardiache. Se eseguita urgentemente o immediatamente, la terapia chirurgica può migliorare la prognosi di alcune di esse (vedi Tab.). Le opzioni chirurgiche includono la rivascolarizzazione coronarica, la correzione di lesioni anatomiche, la sostituzione o ricostruzione valvolare e il supporto circolatorio temporaneo con l'assistenza meccanica. L'ecocardiografia è la metodica più importante nell'iter diagnostico

Cause di scompenso cardiaco acuto che necessitano di trattamento chirurgico:
Shock cardiogeno dopo IMA in pazienti con coronaropatia multivasale
Difetto del setto interventricolare post-IMA
Rottura della parete libera
Scompenso acuto di valvulopatia preesistente
Insufficienza o trombosi di protesi valvolare
Rottura di aneurisma aortico o di dissezione aortica nel sacco pericardico
Insufficienza mitralica acuta dovuta a:
- rottura ischemica di muscolo papillare
- disfunzione ischemica di muscolo papillare
- rottura mixomatosa delle corde tendinee
- endocardite
- trauma
Insufficienza aortica acuta dovuta a:
- endocardite
- dissezione aortica
- trauma toracico chiuso
Rottura di aneurisma del seno di Valsalva
Aggravamento acuto di cardiomiopatia cronica che necessita di supporto meccanico
IMA = infarto miocardico acuto.

Tab. cause di SC acuto da trattare chirurgicamente

Nell'ultimo decennio l'approccio terapeutico allo scompenso cardiaco cronico ha subito delle considerevoli variazioni. L'approccio attuale è diretto non soltanto a correggere i sintomi ma anche a ritardare la progressione dello scompenso cardiaco, e a modulare la progressione della disfunzione ventricolare sinistra asintomatica verso lo scompenso cardiaco sintomatico. Come primo approccio nel

management della patologia è necessario individuare l'eziologia e la severità della patologia; a ciò segue un approccio terapeutico teso alla correzione dei fattori sistemici, modifica degli stili di vita e alla revisione dei farmaci che potrebbero contribuire a determinare lo scompenso. E' infine necessario attuare delle misure terapeutiche per il trattamento della causa della patologia cardiaca alla base.

I.	Educazione sanitaria
a.	Consigli generali
b.	Consigli dietologici e abitudini sociali
c.	Riposo ed esercizio
II.	Terapia farmacologica
a.	Diuretici
b.	ACE inibitori
c.	Glicosidi cardiaci
d.	Vasodilatatori
e.	Betabloccanti
f.	Agenti dopaminergici
g.	Agenti beta-agonisti
h.	Inibitori della fosfodiesterasi
i.	Antiaritmici
l.	Anticoagulanti e antiaggreganti
m.	Ossigeno
n.	Farmaci da evitare o usare con cautela
III.	Device e chirurgia
a.	Ultrafiltrazione
b.	Pacemaker
c.	Cardiovertitore/defibrillatore impiantabile e procedure antiaritmiche di ablazione elettrica
d.	Rivascolarizzazione miocardica
e.	Trapianto cardiaco

Tab Strategie terapeutiche attualmente percorribili.

I farmaci raccomandati nello scompenso cardiaco sono distinti in:

Farmaci che migliorano i sintomi quali digossina, diuretici, beta bloccanti, ACE inibitori e sartani.

Farmaci che prolungano la sopravvivenza del paziente come diuretici, beta bloccanti, ACE inibitori, sartani, idralazina più nitrati e antagonisti dell'aldosterone.

I trials PROVED e RADIANCE hanno provato l'efficacia della terapia combinata con ACE inibitori, digossina e diuretici per il management iniziale ²⁹³.

I.	Educazione sanitaria
a.	Consigli generali
b.	Consigli dietologici e abitudini sociali
c.	Riposo ed esercizio
II.	Terapia farmacologica
a.	Diuretici
b.	ACE inibitori
c.	Glicosidi cardiaci
d.	Vasodilatatori
e.	Betabloccanti
f.	Agenti dopaminergici
g.	Agenti beta-agonisti
h.	Inibitori della fosfodiesterasi
i.	Antiaritmici
l.	Anticoagulanti e antiaggreganti
III.	Device e chirurgia
a.	Rivascolarizzazione miocardica
b.	Cardiovertitore/deibrillatore impiantabile e procedure antiaritmiche di ablazione elettrica
c.	Trapianto cardiaco

Terapia farmacologica

Diuretici:

I diuretici sono essenziali nel trattamento dei sintomi quando è presente un sovraccarico di volume. Essi conferiscono un rapido miglioramento della sintomatologia e della tolleranza allo sforzo probabilmente attraverso un meccanismo di riduzione del contenuto idrico polmonare.

Esistono varie classi di diuretici come i diuretici dell'ansa (Furosemide e Bumetanide) con potente azione diuretica e possibile conseguente ipopotassiemia; i diuretici tiazidici, meno efficaci, che agiscono a livello del tubulo contorto distale; il metolazone contrasta

la resistenza al diuretico che si sviluppa nel tempo con alte dosi di diuretici dell'ansa.

ACE inibitori (ACEI)

Gli ACEI sono indicati in tutte le classi dello scompenso sin dalla disfunzione ventricolare asintomatica. Essi inibiscono l'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II e modulano l'attività del sistema nervoso simpatico, agendo su release e reuptake della noradrenalina, e la funzione barorecettoriale e autonoma.

Gli ACE inibitori migliorano i sintomi, la tolleranza all'esercizio e la sopravvivenza e riducono le ospedalizzazioni per scompenso sintomatico. Oltre agli effetti sulla mortalità, gli ACE inibitori migliorano lo stato funzionale dei pazienti. Gli ACEI hanno mostrato la loro efficacia anche nello scompenso ventricolare sinistra asintomatico. In caso di ritenzione idrica vanno associati ai diuretici. Gli effetti collaterali di questa classe di farmaci sono ipotensione, aumento della concentrazione di creatinina serica, iperkaliemia, tosse secca, vertigine e angioedema.

Sartani

I sartani (ARB) svolgono la loro azione terapeutica attraverso il blocco selettivo del recettore AT1 per l'angiotensina II con effetti simili a quelli degli ACE inibitori.

I sartani possono essere usati in alternativa agli ace inibitori in caso di intolleranza a questi ultimi.

Glicosidi cardiaci

I glicosidi cardiaci sono indicati nella fibrillazione atriale e in ogni grado di scompenso sintomatico da disfunzione sistolica per ridurre la frequenza cardiaca e migliorare la performance ventricolare e i sintomi.

I glicosidi digitalici, associati ai diuretici e ACE inibitori, sono utili nei pazienti sintomatici in classe NYHA III o IV, se lo scompenso è dovuto a disfunzione sistolica, anche se in ritmo sinusale. La digossina si è mostrata efficace nel migliorare i sintomi e la capacità funzionale nei pazienti con o senza concomitante terapia ACE inibitrice, particolarmente in quelli più severamente compromessi.

Digossina, acetildigossina e beta-metildigossina sono i glicosidi cardiaci più frequentemente usati; essi hanno identici effetti farmacodinamici, ma differenti profili farmacocinetici. L'eliminazione della digossina è renale. La digitossina, meno frequentemente usata, ha la caratteristica di una eliminazione epatica e di una lunga emivita che richiede una specifica esperienza per il suo impiego clinico. Quando le concentrazioni plasmatiche sono nel range di normalità, i segni e sintomi di intossicazione sono estremamente rari. Controindicazioni all'uso dei glicosidi digitalici sono la bradicardia (per esempio blocchi AV II o III grado, sick sinus syndrome, sindrome del seno carotideo), la sindrome di WPW, l'ipokaliemia, l'ipercalcemia.

d. Vasodilatatori

I vasodilatatori sono di utilità nel trattamento di alcune condizioni di scompenso cardiaco.

Idralazina e isosorbide dinitrato

Costituiscono una possibile alternativa per i pazienti in cui l'ACE inibitore sia controindicato o non tollerato. Questi farmaci sono indicati anche come terapia aggiuntiva, nei casi in cui il paziente rimanga severamente sintomatico al massimo dosaggio di ACE inibitore tollerato, particolarmente se persiste ipertensione o se vi è severa insufficienza mitralica. Infatti, dosi giornaliere di idralazina in associazione a isosorbide dinitrato, aggiunte a glicosidi digitalici e diuretici, sono efficaci nel ridurre la mortalità dei pazienti con scompenso cardiaco cronico. A queste dosi inoltre la terapia vasodilatatrice migliora la tolleranza allo sforzo e la funzione ventricolare sinistra più dell'enalapril.

Calcioantagonisti

I calcioantagonisti sono farmaci non raccomandati nel trattamento dello scompenso cardiaco da disfunzione sistolica; quelli di seconda generazione possono essere indicati per una concomitante ipertensione arteriosa già in trattamento con vasodilatatori come l'idralazina.

Beta Bloccanti

L'impiego dei betabloccanti nello scompenso cardiaco è stato a lungo oggetto di controversie. I meccanismi ipotizzati attraverso cui i betabloccanti possono esprimere effetti favorevoli includono un blocco dose-dipendente del tono simpatico attivato, una riduzione della frequenza cardiaca, e possibile up-regulation del sistema recettoriale beta-adrenergico.

I beta bloccanti sono entrati nella pratica clinica e sono raccomandati allo stato attuale possono essere candidati all'uso del betabloccante in

pazienti affetti da scompenso cardiaco sintomatico, in classe funzionale NYHA II-IV, che siano stabili in terapia con digitale, diuretici e ACE inibitori. I tre farmaci più utilizzati nella pratica clinica sono bisoprololo, carvedilolo e metoprololo. Il metoprololo, in particolare, nella cardiomiopatia dilatativa ha significativamente ridotto la sintomatologia, il rischio combinato di morte e necessità di trapianto cardiaco, e aumentato la frazione di eiezione ventricolare sinistra e la tolleranza allo sforzo massimale. Il carvedilolo, farmaco beta bloccante scarsamente selettivo, vasodilatatore con proprietà bloccante i recettori alfa1 adrenergici, ed effetto antiossidante e antiproliferativo, si è dimostrato efficace in studi clinici controllati, nel migliorare la funzione ventricolare sinistra, i sintomi, la tolleranza all'esercizio sottomassimale, in pazienti con scompenso cardiaco di diversa eziologia e vari gradi di severità. Il bisoprololo ha indotto una riduzione significativa nel numero di ospedalizzazioni per scompenso, mentre non ha ridotto significativamente la mortalità nell'intero gruppo ma solo nei pazienti con eziologia non ischemica.

Agenti dopaminergici

La dopamina trova indicazione in caso di aggravamento di pazienti con scompenso cardiaco refrattario ad una terapia orale individualizzata ottimale.

Agenti beta-agonisti

Tra i beta-agonisti la dobutamina è il farmaco di maggiore utilizzo. La dobutamina ha un effetto predominante beta1-agonista e associata attività beta-adrenergica.

Clinicamente determina un aumento di portata cardiaca, riduzione delle pressioni di riempimento ventricolare e delle resistenze vascolari periferiche, e dell'entità di eventuale rigurgito mitralico. Grazie a tali effetti emodinamici si ottiene spesso un miglioramento dei sintomi e dello stato di ritenzione idro-salina refrattaria.

Inibitori della fosfodiesterasi

Questi farmaci aumentano la contrattilità e inducono vasodilatazione periferica ma, eccetto che per i glicosidi cardiaci, tutti gli agenti inotropi positivi devono essere riservati al trattamento dello scompenso refrattario, in fase di instabilizzazione.

Antagonisti dell'aldosterone

Sono utili in quanto antagonizzano gli effetti dell'aldosterone che favorisce una maggior ritenzione di sodio, il rimodellamento ventricolare attraverso un incremento della fibrosi e l'attività simpatica. Essi riducono la mortalità, la mortalità improvvisa e per scompenso, e le ospedalizzazioni.

Antiarritmici

Nei pazienti con fibrillazione atriale è fondamentale un'efficace controllo della frequenza ventricolare; a questo scopo possono essere necessari più farmaci, quali digossina, amiodarone, betabloccante, o, come seconda scelta calcioantagonisti (diltiazem, verapamil). L'amiodarone è il trattamento di scelta della fibrillazione atriale nei pazienti con scompenso cardiaco. Non vi è ancora sicura evidenza che l'uso profilattico dell'amiodarone nelle aritmie ventricolari. È consigliabile un tentativo di cardioversione in caso di fibrillazione atriale di recente insorgenza o di durata incerta ma entro 1 anno. Se il

paziente non è già in trattamento anticoagulante è necessario che questo trattamento venga condotto a dosi efficaci (INR 2-3) per almeno 3 settimane prima, e protratto per almeno 4 settimane dopo la cardioversione. Per quanto riguarda le aritmie ventricolari, molto frequenti nello scompenso cardiaco, l'uso degli antiaritmici dovrebbe essere limitato al trattamento delle forme sintomatiche, non essendoci sicura evidenza di un effetto favorevole per le forme asintomatiche.

Anticoagulanti e antiaggreganti

Non vi sono evidenze relative ad un effetto positivo dell'aspirina sulla sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco per cui l'utilizzo dell'aspirina nello scompenso cardiaco rimane discrezionale. Pur in assenza di sicure evidenze, è consigliabile invece l'utilizzo degli anticoagulanti nei pazienti con spiccata cardiomegalia e depressa frazione d'eiezione ventricolare sinistra (< 20-25%), anche se in ritmo sinusale.

Device e chirurgia

Chirurgia

Non esistono evidenze per raccomandare di routine la rivascolarizzazione miocardica chirurgica nei pazienti con scompenso e coronaropatia. In casi selezionati si può praticare una plastica valvolare mitralica per correggere una grave insufficienza. E' indicata l'aneurismectomia nei pazienti con grossi aneurismi ventricolari sinistri e scompenso.

Resincronizzazione

La terapia resincronizzante con stimolazione biventricolare può essere presa in considerazione nei pazienti con dissincronia ventricolare che rimangono sintomatici nonostante terapia medica ottimale

Defibrillatori (ICD)

La terapia con defibrillatore impiantabile associato a stimolazione biventricolare può essere presa in considerazione nei pazienti con dissincronia ventricolare che rimangono sintomatici nonostante terapia medica ottimale. Sono stati dimostrati un miglioramento dei sintomi, delle ospedalizzazioni e della mortalità. L'impianto di un defibrillatore è ragionevole in pazienti sintomatici, trattati al meglio con la terapia e con frazione di eiezione inferiore al 35% (non nei primi 40 giorni post IMA) ma per i pazienti con grave scompenso cardiaco e gravi aritmie ventricolari l'impianto di ICD dovrebbe essere considerato solo come soluzione "ponte" al trapianto cardiaco.

Trapianto cardiaco e sistemi di assistenza ventricolare

Il trapianto è il trattamento accettato per lo scompenso "end stage", in base ad accurati criteri di selezione, e si è dimostrato migliorare la sopravvivenza (circa 70/80% a 5 anni), la capacità funzionale e la qualità della vita. Dovrebbero essere considerati candidati al trapianto i pazienti con grave scompenso cardiaco senza possibilità di cure alternative. In questa decisione dovrebbero essere presi in considerazione indici predittivi di scarsa sopravvivenza. I sistemi di assistenza ventricolare sinistra e il cuore artificiale trovano indicazione come bridge al trapianto, nelle miocarditi gravi ed

eventualmente come supporto emodinamico permanente in pazienti selezionati .

5.Sezione sperimentale

Obiettivi dello studio

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare le potenzialità diagnostiche della risonanza magnetica cardiaca, dell'ecocardiogramma di I e di II livello, e di alcuni parametri bioumorali nel differenziare al meglio tra la cardiomiopatia dilatativa ischemica, per la quale le recenti linee guida hanno indicato come accertamenti consigliati l'ECG, l'ecocardiogramma e lo studio emodinamico, e le varie forme di dilatativa non ischemica, per le quali ancora oggi non vi è un'adeguata flow chart diagnostica.

Materiali e Metodi

Sono stati complessivamente arruolati 134 pazienti affetti da cardiopatia dilatativa.

Tutti i pazienti reclutati sono stati sottoposti a valutazione invasiva o non invasiva delle coronarie così da individuare se l'eziologia della

cardiomiopatia dilatativa fosse riconducibile ad una cardiopatia ischemica.

È stata indagata la presenza di fattori di rischio cardiovascolari secondo le linee guida:

- Ipertensione arteriosa, definita come valori pressori sistolici ≥ 140 mmHg o diastolici ≥ 90 mmHg;
- Dislipidemia, definita come valori sierici di colesterolo totale ≥ 250 mg/dl, colesterolo LDL ≥ 160 mg/dl o trigliceridi ≥ 200 mg/dl;
- Diabete mellito, definito come riscontro, in almeno due episodi, di valori di glicemia plasmatica a digiuno (FPG) ≥ 126 mg/dl, oppure glicemia plasmatica dopo 2 ore dal carico orale di glucosio (OGTT) ≥ 200 mg/dl, oppure sintomi legati al diabete (poliuria, polidipsia ed inspiegabile perdita di peso) e rilievo casuale di glicemia plasmatica ≥ 200 mg/dl;
- Tabagismo attuale o pregresso;
- Familiarità per malattie cardiovascolari
- Obesità cioè un BMI (body mass index) >30

Tutti i pazienti hanno effettuato un prelievo di sangue venoso per il dosaggio dei seguenti parametri bioumorali: creatinina sierica, picco

dei leucociti, fibrinogeno, PCR, picco di CK-MB, picco della troponina, colesterolo totale (CT), colesterolo LDL, colesterolo HDL e trigliceridi (TG).

E' stata inoltre valutata l'omocisteinemia facendo una suddivisione dei pazienti per classi di rischio considerando una prima classe di rischio con livelli di omocisteina normale (5-11 $\mu\text{mol/L}$), una seconda classe di rischio con livelli lievemente aumentati (11-15 $\mu\text{mol/L}$) ed una terza classe di rischio con valori di omocisteinemia molto aumentati (>15 $\mu\text{mol/L}$).

In tutti i pazienti abbiamo analizzato 27 tipi diversi di citochine (IL-1, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, eotaxina, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 a , MIP-1 b , PDGF, RANTES, TNF-a , VEGF), attenzionando prevalentemente quindi citochine proflogogene e induttori di replicazione cellulare; per la valutazione di queste citochine abbiamo selezionato quei kit di dosaggio che comprendessero un numero ampio di citochine tipo il Luminex.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un test di imaging coronarico, un ecocardiogramma di primo e secondo livello ed una risonanza magnetica cardiaca.

L'ecocardiogramma bidimensionale ci ha consentito di stimare la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, la funzione globale e focale del ventricolo sinistro, il diametro telesistolico e telediastolico del ventricolo sinistro, la frazione di accorciamento, lo spessore della parete del ventricolo sinistro, la struttura e la funzione valvolare, il pattern del flusso diastolico mitralico e l'efflusso aortico. Tramite questa metodica diagnostica abbiamo anche valutato il pericardio e la struttura della parete del ventricolo sinistro considerando diagnostico per la non compattazione del ventricolo sinistro un rapporto tra strato non compatto endocardico e strato compatto epicardio >2 .

Oltre alla valutazione bidimensionale si è proceduto alla valutazione mediante doppler tissutale, *Strain* (ϵ) e *strain rate*, Speckle Tracking e X strain, metodiche queste che consentono la valutazione della deformazione miocardica longitudinale, circonferenziale e radiale.

La RMN cardiaca è stata eseguita utilizzando sequenze CINE per valutare la disfunzione sistolica, le dimensioni e lo spessore del ventricolo sinistro, le sequenze T2 pesate e T1 inversion recovery dopo iniezione di gadolinio, con valutazione nei primi minuti e dopo 10-20 minuti per ricerca di late enhancement per evidenziare con le sequenze di T2 pesate la presenza di eventuale edema, con le T1 pesate con contrast enhancement precoce l'aumentata permeabilità

capillare e con le T1 pesate inversion recovery con contrast enhancement tardivo eventuali zone di fibrosi e necrosi.

Con la risonanza magnetica cardiaca è stata quindi calcolata la grandezza (volume te diastolico e tele sistolico), la geometria e la massa del ventricolo sinistro e, grazie alle tecniche di *tagging* e *phase contrast*, è stato svolto uno studio completo della funzione sistolica e diastolica ventricolare. Le immagini in *phase contrast*, o *velocity encoding* (VENC) sono state utilizzate per ricavare informazioni sulla velocità di flusso nel vaso e quindi , conoscendo sia la gettata sistolica totale (derivata dai volumi ventricolari) sia quella anterograda (ottenuta col metodo VENC abbiamo calcolato, per differenza, il volume rigurgitante nel caso di eventuali insufficienze valvolari.

La Risonanza magnetica cardiaca può essere dunque un utile strumento per la valutazione di pazienti con cardiomiopatia dilatativa in quanto consente una caratterizzazione tissutale, lo studio perfusionale a riposo e dopo stress farmacologico e la valutazione della presenza di fibrosi .

Tutti i dati raccolti sono stati indicizzati mediante programma excel.

L'analisi statistica è stata volta alla valutazione, da un lato, del grado di sensibilità e specificità della RM cardiaca con mezzo di contrasto

paramagnetico nell'identificazione, mediante la tipologia e l'estensione del Delay Enhancement, dei pazienti con cardiopatia dilatativa, e, dall'altro, alla comparazione dei dati ecocardiografici di I e di II livello tra i pazienti con cardiopatia ischemica e quelli senza cardiopatia ischemica, al fine di identificare specifici patterns di alterazione in senso ischemico o non ischemico, indagando la funzione longitudinale, circonferenziale e radiale, mediante strain bidimensionale.

Sono stati quindi valutati comparativamente i dosaggi siero ematici dei pazienti con cardiopatia ischemica e non ischemica presenti nel kit Luminex, al fine di definire lo stato proflogogeno di ciascun paziente e l'impatto di alcune citochine nell'evoluzione in senso dilatativo di alcune malattie come la cardiopatia ischemica, la miocardite, le cardiopatie, ecc.

Ai pazienti arruolati nello studio e' stato richiesto il consenso informato al trattamento dei dati personali secondo la legge ai sensi della Legge 31 dicembre 1996 n. 675; i dati anagrafici o d'identificazione personali non saranno in ogni modo diffusi.

Ogni paziente inoltre ha firmato la presa visione di un'informativa (Informativa ai sensi della Legge 31 dicembre 1996) sul trattamento dei dati personali.

Risultati

Dei 134 pazienti arruolati, 74 presentavano una cardiomiopatia dilatativa post ischemica, mentre 60 erano affetti da una cardiomiopatia non ischemica.

In particolare e' stato possibile distinguere tra i pazienti con dilatativa non ischemica 2 pazienti affetti da non compattazione del miocardio ventricolare, 2 da miocardite, 27 da cardiomiopatia dilatativa primitiva e 1 paziente affetto da Cardiomiopatia Takotsubo. Nei rimanenti casi la sottoforma di cardiomiopatia dilatativa e' stata definita come idiopatica.

La popolazione era costituita da 74 uomini (59%) e 60 donne (41%), di età media 54 +/- 22 anni.

Fattori di rischio	
Ipertensione	82%
Diabete	41%
Dislipidemia	35%
Storia di fumo	47%
Familiarità	58%
Obesità	29%

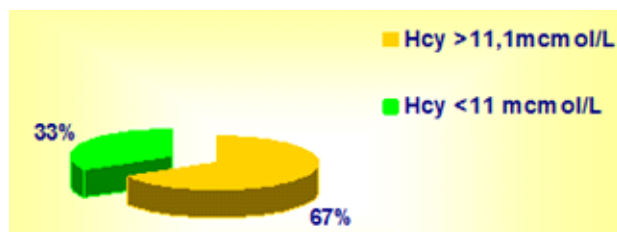
Come si vede in tabella l'82% dei pazienti erano ipertesi, il 41% diabetici, il 51% dislipidemici, il 47% aveva una storia di tabagismo, nel 58% c'era una familiarità positiva per malattie cardiovascolari ed il 29% erano obesi.

I parametri bioumorali della popolazione in studio sono mostrati in tabella:

Creatinina sierica (mg/dl)	1,23±1,2
Picco leucociti (10 ³ /ml)	9,67±11,42
Fibrinogeno (mg/dl)	400,48±114,68
PCR (mg/dl)	2,9±7,88
Picco CK MB (ng/ml)	89,11±110,21
Picco Troponina (ng/ml)	13,45±28,25
LDL-colesterolo (mg/dl)	107,53±53,33
HDL-colesterolo (mg/dl)	47,8±15,12
TG (mg/dl)	135,12±99,18

Per quanto riguarda la valutazione laboratoristica è emerso dalla nostra casistica che il 67% dei pazienti affetti da infarto miocardico

acuto presentava un valore di omocisteinemia >11 $\mu\text{mol/L}$ (Range di normalità 5-11 $\mu\text{mol/L}$).

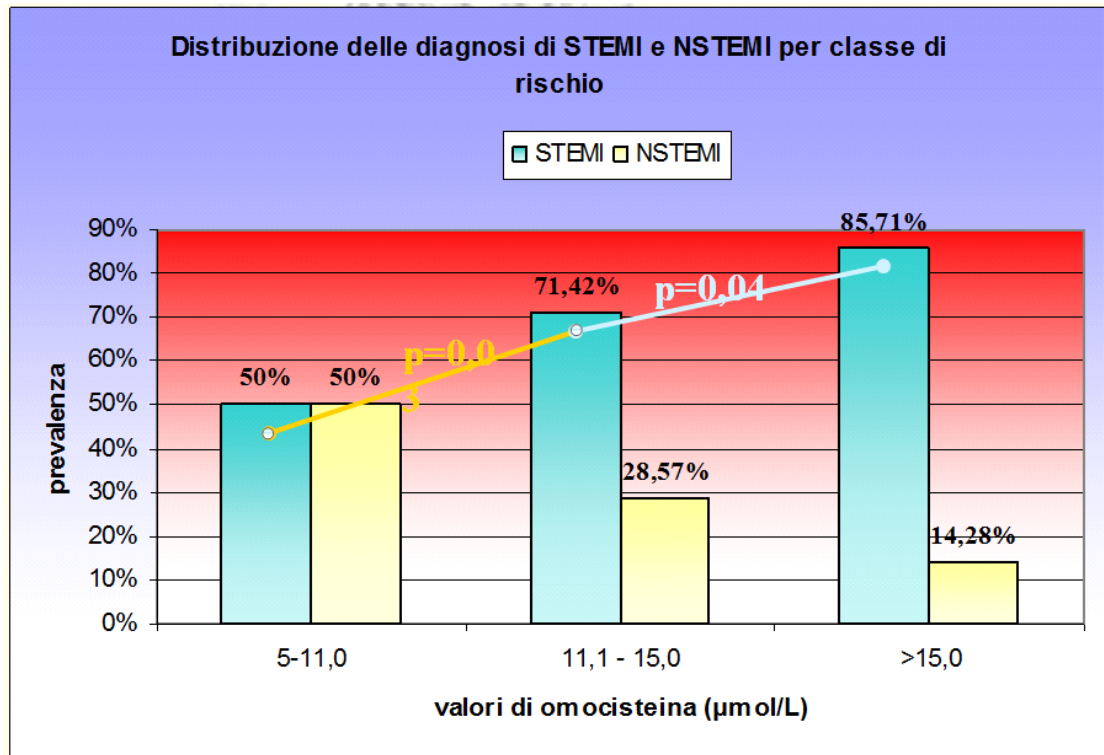


Dall'altro lato, così come nella popolazione generale pressoché il 20-25% presenta iperomocisteinemia, è emerso che ciò si ha anche nel 22% dei pazienti con cardiopatia dilatativa primitiva.

Nella nostra popolazione ben il 69% ha presentato un quadro di sindrome coronarica acuta riconducibile allo STEMI (ST elevation myocardial infarction), e, se consideriamo che il 66% dei pazienti era iperomocisteinico, ci rendiamo conto che una correlazione tra i due eventi sembra esserci e che l'iperomocisteinemia potrebbe essere considerato un possibile fattore di rischio di infarto miocardico acuto.

In particolare, come si può vedere in tabella, abbiamo quindi valutato la prevalenza di eventi STEMI ed NSTEMI nelle tre classi di rischio ed è emerso un graduale aumento della percentuale di prevalenza dell'evento all'aumentare dei livelli di omocisteina plasmatica nel caso di STEMI ed una graduale riduzione della prevalenza all'aumentare dell'omocisteinemia nei pazienti con NSTEMI. Come si

nota in tabella elevati livelli di omocisteina correlano, in maniera statisticamente significativa, ad un'elevata prevalenza di STEMI rispetto alla popolazione della prima classe di rischio con normali livelli di omocisteina.



Il pattern pro flogistico valutato mediante studio citochinico ha mostrato una maggiore concentrazione ematica di alcune interleuchine pro-infiammatorie nei pazienti con cardiopatia su base ischemica rispetto ai pazienti con cardiopatia dilatativa da altre sottoforme.

	Ischemici	p<0,05	Non Ischemici
IL-1	326,5±42,09	0,0001	251,08±32
IL-1ra	1419,67±5612,5	0,2302	223,69±311,27
IL-2	26,18±42,09	0,1391	10,34±43,86
IL-4	3,12±2,76	0,0003	1,18±0,31
IL-5	1,24±1,71	0,0004	0,33±0,23
IL-6	38,11±65,51	0,0420	12,12±28,29
IL-7	12,21±17,26	0,0008	1,16±1,31
IL-8	20,08±23,96	0,4114	47,80±189,93
IL-9	435,19±809,47	0,0067	27,34±43,31
IL-10	20,49±35,04	0,7089	16,09±57,56
IL-12	12,99±16,63	0,7471	10,52±40,32
IL-13	37,75±42,38	0,0048	12,97±23,11
IL-15	22,47±34,68	0,0011	1,03±1,45
IL-17	14,76±24,79	0,0077	2,53±0,42
EOTAXINA	209,09±128,32	0,0001	80,55±58,44
FGF	53,17±72,59	0,0003	2,76±3,76
G-CSF	46,73±24,52	0,0001	28,29±8,02
GM-CSF	21,70±23,45	0,7801	24,78±58,43
IFN-g	290,58±215,01	0,0001	119,59±29,77
IP-10	1303,01±2848,1	0,0600	336,42±119,27
MCP-1	45,32±52,62	0,0006	9,79±17,45
MIP-1a	17,62±12,90	0,0002	8,45±1,26
MIP-1b	220,47±104,19	0,0001	114,99±49,44
PDGF	6105,37±4028	0,0002	3096,93±1418,3
RANTES	2076±2464,90	0,3081	17645,25±86360
TNF-a	27,63±20,55	0,0020	14,09±12,47
VEGF	375,44±464,87	0,0036	115,79±123,77

In particolare, come si può vedere in tabella, nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa post-ischemica si ha un incremento, statisticamente significativo, di IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-

13, IL-15, IL-17, EOTAZINA, FGF, G-CSF, IFN-G, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, PDGF, TNF-a e VEGF, rispetto ai pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica.

Per quanto concerne le tecniche di imaging, mediante l'uso dell'ecocardiogramma e' stato possibile individuare con chiarezza la sottoforma di cardiomiopatia dilatativa in 2 pazienti su 134, in entrambi i casi forme da non compattazione.

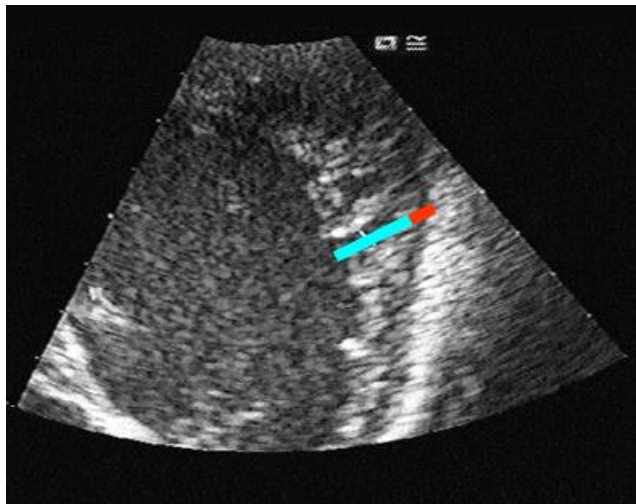


Fig. Non compattazione del ventricolo sinistro in un bambino.

Inoltre la valutazione della disfunzione diastolica mediante strain longitudinale, circonferenziale e radiale ha mostrato differenze statisticamente significative tra i valori ottenuti nei soggetti con

cardiopatía dilatativa familiare ed i soggetti con cardiopatía dilatativa di altra natura.

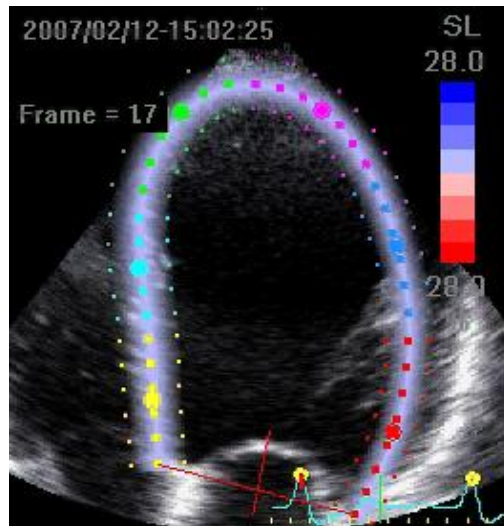


Fig. Strain longitudinale in paziente con cardiomiopatía dilatativa.

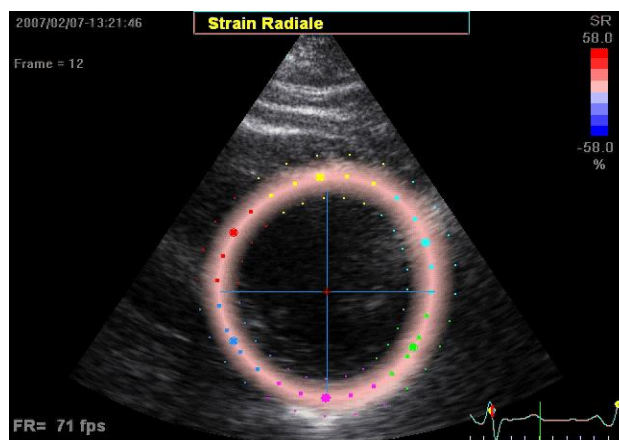


Fig Strain radiale in paziente con cardiomiopatía dilatativa.

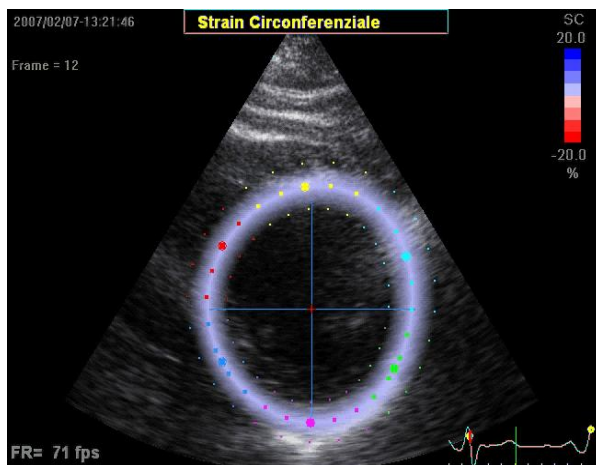


Fig. Strain circonferenziale in paziente con cardiomiopia dilatativa.

Come si deduce dalla tabella sottostante una riduzione della funzione sia longitudinale che radiale che circonferenziale si determina in tutti i pazienti; tuttavia, *lo strain longitudinale e quello radiale* sono risultati essere significativamente più ridotti nei pazienti con eziologia ischemica rispetto a quelli con eziologia dilatativa primitiva non ischemica.

X strain endocardico			
	CMD	CDI	P value
Strain Radiale	11,5±3,3	7,8±2,43	0.01
Strain Circonferenzile	5,5±3,2	5,6±2,2	Ns
Strain longitudinale	12.2±6,1	9±3,1	0.0001

L'uso del Delay enhancement (DE) in risonanza magnetica, infine, ha permesso di individuare;

-in 2 pazienti una cicatrice post miocarditica .

- nel 95% dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica una cicatrice postinfartuale.

E' stata documentata inoltre dai nostri e da altri lavori la presenza di una fibrosi in alcuni dei pazienti affetti da non compattazione che correla con la FE.

Tramite RM è stato possibile valutare i diversi quadri di imaging anche in pazienti con cardiomiopatia dilatativa da non compattazione del ventricolo sinistro ed in pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica valutando nei primi l'aspetto ipertrabecolato, il possibile coinvolgimento delle sezioni destre e l'assenza di difetti di perfusione, e, nei secondi, la presenza di un cuore dilatato, una cinesi regionale globalmente alterata, l'assenza di difetti di perfusione e l'assenza di accumulo di mezzo di contrasto paramagnetico (DE).

I risultati della RMN cardiaca effettuata nella popolazione oggetto di studio sono mostrati in tabella:

	Tot pazienti	CMDP	CDI
DE+	60	0	60
DE-	74	70	4
FE	34,35±7,1	32,1±10,3	36,5±7,2
VTD	214,61±52,0	210,1±42,5	224±14,8

I risultati ottenuti con la RMN cardiaca sono stati comparati con la coronarografia ventricolare (CVG), i cui risultati sono mostrati nella tabella sottostante, ed è emerso che vi è una buona corrispondenza tra la presenza di Delay enhancement subendocardico o transmurale alla RMN cardiaca e la presenza di cardiopatia ischemica diagnosticata mediante CVG (specificità 92% e sensibilità 83%).

Tab. Risultati della CVG	
Stato delle coronarie	Tot pazienti
Coronarie indenni	62
Bivasali	22
Trivasali	16
Monovasali	24

Discussione

La cardiomiopatia dilatativa rappresenta una malattia ad elevata incidenza e costo sociale. I dati epidemiologici europei ed americani mostrano un trend di pazienti affetti in forte aumento, e questo grazie all'ottimizzazione dei percorsi terapeutici. Tuttavia, in termini di spesa sanitaria, questo comporta un aumento delle ospedalizzazioni, dei controlli clinici, della prescrizione dei farmaci, della necessita di una

rete di supporto sociale per questi pazienti, che spesso perdono la loro autosufficienza.

Al fine di ridurre i disagi per i pazienti e costi per lo stato è oggi estremamente importante trovare sistemi che permettano la diagnosi precoce di questa malattia, l'individuazione di percorsi terapeutici sempre più "personalizzati e "caso specifici" e sempre più efficaci.

Nel nostro lavoro abbiamo valutato il potenziale impatto diagnostico di alcuni test di imaging e biumorali nella definizione del quadro clinico del paziente affetto da cardiomiopatia dilatativa, volto ad una più appropriata personalizzazione della terapia.

La principale causa di CMPD oggi e' la cardiopatia ischemica post infartuale, che si ritiene sia la responsabile della dilatazione ventricolare in piu' del 60% dei casi di CMPD. I percorsi diagnostico terapeutici di quest'ultima sono ben codificati e oggi permettono un efficace trattamento dei pazienti per molti anni.

Tutti i pazienti con CMPD non affetti da ischemia cardiaca oggi vengono inquadrati, specie nelle sperimentazioni cliniche, nel calderone delle cardiomiopatie dilatative non ischemiche. In questa accozzaglia di patologie possono essere distinte in realtà malattie con eziopatogenesi molto differente, come la miocardite, la cardiomiopatia

dilatativa familiare, la non compattazione del miocardio ventricolare, il Takotsubo, le forme associate a malattie sistemiche, le cardiomiopatie restrittive ad evoluzione dilatativa, ecc.

Spesso i percorsi terapeutici per questi pazienti vengono impropriamente unificati, e sempre più spesso vengono esportati erroneamente i protocolli disegnati per i pazienti affetti da CMPD post-ischemica.

Mediante le valutazioni di imaging da noi eseguite e' stato sempre possibile distinguere tra pazienti con patologia post-ischemica e patologia non ischemica. Tra i 134 pazienti sono stati riconosciuti 60 pazienti affetti da CMPD non ischemica. In più della metà di questi casi è stato anche possibile distinguere una eziologia specifica. La RMN ha permesso l'individuazione di 27 pazienti affetti dilatativa primitiva, di 2 miocarditi, di 2 forme di non compattazione, in cui anche l'ecocardiogramma aveva permesso l'identificazione, di 2 miocarditi.

La valutazione della deformazione miocardica mediante tecniche ecocardiografiche di II livello ha permesso di individuare 2 deformazioni regionali da miocardite, e complessivamente ha permesso di distinguere tra forme di dilatazione non ischemica e

forme di dilatativa post-ischemica mediate valutazione della deformazione miocardica radiale.

Lo studio biumorale ha permesso di dimostrare come lo stato pro-flogistico dei pazienti con cardiopatia ischemica sia nettamente più elevato dei pazienti con cardiopatia non ischemica, e pertanto l'attivazione di citochine proflogogene potrebbe essere oggi considerato un marker di cardiopatia ischemica.

Tutto questo insieme di risultati ci convince che l'uso routinario di mezzi diagnostici più sofisticati come quelli usati nello studio, la cui diffusione e' sempre maggiore e la cui possibilità d'uso sempre più diffusa sul territorio, non solo permette con maggiore accuratezza l'individuazione dei sottotipi di CMPD, ma soprattutto permette la personalizzazione della terapia di questi pazienti, e quindi una maggiore appropriatezza nel trattamento con una maggiore efficacia prescrittiva ed un minore spreco di risorse economiche.

Conclusioni

La CMPD e' una patologia ad alta incidenza, con un discomfort dei pazienti ancora troppo elevato ed una spesa sociale in crescita.

Mediante lo studio con metodiche di imaging di secondo livello e' oggi possibile distinguere tra le varie sottoforme di cardiopatia dilatativa con un accuratezza complessiva del 83% e con una specificità del 78%.

La diagnosi differenziale tra le diverse forme di cardiomiopatia dilatativa ha come fine ultimo la possibilità di personalizzare i possibili percorsi terapeutici al fine di migliorare l'outcome dei pazienti, il loro stato di salute e una netta riduzione dei costi di gestione per lo stato.

Bibliografia

[1] Braunwald E. Heart Disease. A text book of cardiovascular medicine. VII ed. 2005. W.B. Saunders, New York,

[2] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119:e391–479.

[3] Elisa Cuadrado-Godia, Angel Ois, and Jaume Roquer. Heart Failure in Acute Ischemic Stroke. *Curr Cardiol Rev*. 2010 August; 6(3): 202–213.

(4) McMurray et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1972-1992 *Eur Heart J* 1998;14:1158-1162

[5] Cleland JG. et al. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999;1:229-241

- [6] Ho KK. et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6-13°
7. McDonnagh TA. et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-833
8. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:76–84.
9. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251–9.
10. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355:260–9
11. J.G.F Cleland, K Swedberg , F Follath et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among

patients with heart failure in Europe .Eur Heart J (2003) 24 (5): 442-463

12 Senni M, Gavazzi A. How patients whit heart failure are managed in Italy. Eur J Heart Fail 2001;3:257-60.

13 Silvestrini P, Pedicini C, Topolini G, Scherillo M. Scompenso cardiaco e sindromi coronariche acute gestite grazie all'impiego della telecardiologia. La rete di Benevento dallo start-up. Cardiolink Scientific News 2003;2(Suppl).

14. Paola Cacciatore, Carla Ceccolini, Pietro Granella, et al Analisi dei ricoveri per insufficienza cardiaca in ItaliaAnni 2001 – 2003 Ministero della Salute

15. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero Dati SDO 2010. Dal sito <http://www.salute.gov.it/ricoveriOspedalieri/ricoveriOspedalieri.jsp>

[16]. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2010 Update. A Report From the American Heart Association. Circulation. 2010;121:e1–e170.

17 Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:317–27.

18. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.

[18] Gianfranco Sinagra, Gastone Sabbadini, Andrea Di Learda Cap. 29 CARDIOMIOPATIA DILATATIVA Manuale di malattie cardiovascolari.

19 G.Michael Felker, Linda K Shaw, Christopher M O'Connor. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *Journal of the American College of Cardiology* Volume 39, Issue 2, 16 January 2002

20 Jaume Candell-Riera,^a Guillermo Romero-Farina,^a Santiago Agudé-Bruix,^b and Joan Castell-Conesab Ischemic Cardiomyopathy:

A Clinical Nuclear Cardiology Perspective Rev Esp Cardiol. 2009 Aug;62(8):903-17.

21 Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998;97:282e9.

22 Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men-morbidity, risk factors and prognosis. *J. Intern. Med.* 249,253-261 (2001).

23 Kenchaiah S, Narula J, Vasan RS. Risk factors for heart failure. *Med. Clin. N. Am.* 88,1145-1172 (2004).

24 Repetto A, Dal Bello B, Pasotti M, et al. Coronary atherosclerosis in end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy: an innocent bystander? *Eur Heart J* 2005; 26:1519.

25 Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, Quaini F, Sonnenblick EH, Olivetti G, Anversa P. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation.* 1994 Jan;89(1):151-63.

- 26 Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, et al. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:815.
- 27 Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151e8.
28. Bonow RO. Myocardial viability and prognosis in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:
29. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG, Coats AJ, Macfarlane PW, Murray GD, et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362: 14e21.
30. Kloner RA, Przyklenk K, Patel B. Altered myocardial states. The stunned and hibernating myocardium. *Am J Med* 1989;86:14e22.
31. Wijns W, Vatner SF, Camici PG. Hibernating myocardium. *N Engl J Med* 1998;339:173e81.

32 Chareonthaitawee P, Gersh BJ, Araoz PA, Gibbons RJ. Revascularization in severe left ventricular dysfunction: the role of viability testing. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:567.

33 Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM; GRACE Investigators. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA*. 2007; 297: 1892–1900

34 Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004; 109: 494–499

35 Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O’neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:915e22

36 Romero-Farina G, Candell-Riera J, Agudé-Bruix S, de león G, Castell-Conesa J. Efecto de la revascularización coronaria en la miocardiopatía isquémica con criterios de viabilidad en la gated-SPECT de perfusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:540-4.

- 37 Pasquet A, Robert A, D'Hondt AM, Dion R, Melin JA, Vanoverschelde JL. Prognostic value of myocardial ischemia and viability in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Circulation*. 1999;100:141-8.
38. Roelants VA, Vanoverschelde JL, Vander Borghet TM, Melin JA. Reverse redistribution on exercise-redistribution 201Tl SPECT in chronic ischemic dysfunction: predictive of functional outcome after revascularization? *J Nucl Med*. 2002;43:621-7.
39. Simoes MV, de Almeida-Filho OC, Pintya AO, de Figueiredo AB, Antloga CM, Salis FV, et al. Prediction of left ventricular wall motion recovery after acute myocardial infarction by Tl201 gated SPECT: incremental value of integrated contractile reserve assessment. *J Nucl Cardiol*. 2002;9:294-303.
40. Castell-Conesa J, Candell-Riera J, Roselló-Urgell J, López- Amor F, Hornero Sos F, Aguadé-Bruix S, et al. Valoración de la viabilidad miocárdica mediante tecnecio-99m isonitrilo y talio-201. Resultados del protocolo multicéntrico español. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50:320-30.
41. Piscione F, de Luca G, Perrone-Filardi P, Prastaro M, Pace L, Galasso G, et al. Relationship between contractile reserve, Tl201

uptake, and collateral angiographic circulation in collateral-dependent myocardium: implications regarding the evaluation of myocardial viability. *J Nucl Cardiol.* 2003;10:17- 27.

42. Bax JJ, Maddahi J, Poldermans D, Elhendy A, Schinkel A, Boersma E, et al. Preoperative comparison of different noninvasive strategies for predicting improvement in left ventricular function after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2003;92:1-4.

43. González P, Massardo T, Muñoz A, Jofré J, Rivera A, Yovanovich J, et al. Is the addition of ECG gating to technetium-99m sestamibi SPET of value in the assessment of myocardial viability? *Eur J Nucl Med.* 1996;23:1315-22.

44. Zafir N, Arditi A, Ben-Gal T, Solodky A, Hassid Y, Sulkes J, et al. Additive value of low-dose dobutamine to technetium99m sestamibi-gated single-photon emission computed tomography for prediction of wall motion improvement in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Clin Cardiol.* 2003;26:530-5.

45. Sciagrà R, Pellegrini M, Pupi A, Bolognese L, Bisi G, Carnevale V, et al. Prognostic implications of Tc-99m sestamibi viability imaging and subsequent therapeutic strategy in patients with chronic coronary

artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:739-45.

46. Sciagrà R, Leoncini M, Marcucci G, Dabizzi RP, Pupi A. Technetium-99m sestamibi imaging to predict left ventricular ejection fraction outcome after revascularisation in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: comparison between baseline and nitrateenhanced imaging. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:680-7.

47. Santana CA, Shaw LJ, García EV, Soler-Peter M, Candell- Riera J, Grossman GB, et al. Incremental prognostic value of left ventricular function by myocardial ECG-gated FDG PET imaging in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol.* 2004;11:542-50.

48. Romero-Farina G, Candell-Riera J, Aguadé-Bruix S, Castell-Conesa J, de León G. Analysis of apical remodelling in gated myocardial perfusion SPECT imaging in ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol.* 2008;15:225-31.

49. Candell-Riera J, Romero-Farina G, Aguadé-Bruix S, Castell-Conesa J, de León G, García-Dorado D. Prognostic value of myocardial perfusion gated-SPECT in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol.* 2009;16:212-21.

50 Rossi JS, Flaherty JD, Fonarow GC, Nunez E, Gattis SW, Abraham WT, et al. Influence of coronary artery disease and coronary revascularization status on outcomes in patients with acute heart failure syndromes: a report from OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *Eur J Heart Fail* 2008;10:1215e23.

51 Abhishek Bose, Jagdesh Kandala, Gaurav Upadhyay, Imad Ahmado, Robert Altman, Lindsay Riedl, Lawrence J. Mulligan and Jagmeet Singh ANGIOGRAPHIC AND NUCLEAR IMAGING PREDICTORS OF RESPONSE TO CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY (CRT) IN ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59:636,

52 Lisa Asamoto, Rory Hachamovitch, Zoran Popovic, Randall Starling, Scott Flamm, Thomas Marwick and Deborah Kwon INFARCT HETEROGENEITY IS AN INDEPENDENT AND INCREMENTAL PREDICTOR OF MORTALITY IN PATIENTS WITH SEVERE ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59:1066

53 MALATTIE AUTOIMMUNI BETTERLE C. Editore: PICCIN-NUOVA LIBRARIA Pubblicazione: 01/2000

54. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ 3rd. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989; 80:564.
- 55 Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:969.
56. Goerss JB, Michels VV, Burnett J, et al. Frequency of familial dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl O:2.
57. Baig MK, Goldman JH, Caforio AL, et al. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:195.
58. Gavazzi A, Repetto A, Scelsi L, et al. Evidence-based diagnosis of familial non-X-linked dilated cardiomyopathy. Prevalence, inheritance and characteristics. *Eur Heart J* 2001; 22:73.
- 59 Mestroni L, Rocco C, Gregori D, et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:181.

60. Crispell KA, Hanson EL, Coates K, et al. Periodic rescreening is indicated for family members at risk of developing familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1503.
- 61 Fatkin D; members of the CSANZ Cardiac Genetic Diseases Council Writing Group. Guidelines for the diagnosis and management of familial dilated cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2011 Nov;20(11):691-3.
- 62 A J Marian and R Roberts Molecular basis of hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J.* 1994; 21(1): 6–15.
63. Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, Tai YS, Keating MT. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science* 1998;280:750 –2.
64. Li D, Tapscoft T, Gonzalez O, et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999;100:461– 4.
65. Tsubata S, Bowles KR, Vatta M, et al. Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2000;106:655– 62.

66. Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;343:1688 –96.
67. Daehmlow S, Erdmann J, Knueppel T, et al. Novel mutations in sarcomeric protein genes in dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;298:116 –20.
68. Li D, Czernuszewicz GZ, Gonzalez O, et al. Novel cardiac troponin T mutation as a cause of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2188 –93.
69. Hanson E, Jakobs P, Keegan H, et al. Cardiac troponin T lysine-210 deletion in a family with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2002;8:28 –32.
70. Olson TM, Kishimoto NY, Whitby FG, Michels VV. Mutations that alter the surface charge of alpha-tropomyosin are associated with dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:723–32.
71. Gerull B, Gramlich M, Atherton J, et al. Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. *Nat Genet* 2002;14:14.

72. Olson TM, Illenberger S, Kishimoto NY, Huttelmaier S, Keating MT, Jockusch BM. Metavinculin mutations alter actin interaction in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:431–7.
73. Knoll R, Hoshijima M, Hoffman HM, et al. The cardiac mechanical stretch sensor machinery involves a Z disc complex that is defective in a subset of human dilated cardiomyopathy. *Cell* 2002;111:943–55.
74. Mohapatra B, Jimenez S, Lin JH, et al. Mutations in the muscle LIM protein and alpha-actinin-2 genes in dilated cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis. *Mol Genet Metab* 2003;80:207–15.
75. Delaine K, Ceholski, Catharine A, Trieber and Howard S. Young Hydrophobic imbalance in the cytoplasmic domain of phospholamban is a determinant for lethal dilated cardiomyopathy. *J Biol Chem*. 2012 May 11;287(20):16521-9.
76. Haghghi K, Kolokathis F, Pater L, et al. Human phospholamban null results in lethal dilated cardiomyopathy revealing a critical difference between mouse and human. *J Clin Invest* 2003;111:869–76.
77. Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, et al. Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular noncompaction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2014 –27.

78. Carniel E, Taylor MR, Fain P, et al. Molecular screening of β -myosin heavy chain in patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:IV263.
79. Bienengraeber M, Olson TM, Selivanov VA, et al. ABCC9 mutations identified in human dilated cardiomyopathy disrupt catalytic KATP channel gating. *Nat Genet* 2004;36:382–7.
80. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999;341:1715–24.
81. Brodsky G, Muntoni F, Miodini S, Sinagra G, Sewry C, Mestroni L. Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation* 2000;101:473–6.
82. Becane HM, Bonne G, Varnous S, et al. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1661– 6.
83. Jakobs PM, Hanson E, Crispell KA, et al. Novel lamin A/C mutations in two families with dilated cardiomyopathy and conduction system disease. *J Card Fail* 2001;7:249 –56.

84. Hershberger RE, Hanson E, Jakobs PM, et al. A novel lamin A/C mutation in a family with dilated cardiomyopathy, prominent conduction system disease, and need for permanent pacemaker implantation. *Am Heart J* 2002;144:1081–6.
85. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:981–90.
86. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:771–80.
87. Sebillon P, Bouchier C, Bidot LD, et al. Expanding the phenotype of LMNA mutations in dilated cardiomyopathy and functional consequences of these mutations. *J Med Genet* 2003;40:560–7.
- 88 Akinori Kimura. Contribution of Genetic Factors to the Pathogenesis of Dilated Cardiomyopathy – The Cause of Dilated Cardiomyopathy: Genetic or Acquired? (Genetic-Side) –*Circ J* 2011; 75: 1756 – 1765
- 89 Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, et al. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:186.

90 Marcella Neri, Emanuele Valli, Giovanna Alfano et al The absence of dystrophin brain isoform expression in healthy human heart ventricles explains the pathogenesis of 5' X-linked dilated cardiomyopathy BMC Medical Genetics 2012, 13:20

91 Muntoni F, DiLenarda A, Porcu M, et al. Dystrophin gene abnormalities in two patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart 1997;78:608 –12.

92 Bione S, D'Adamo P, Maestrini E, Gedeon A, Bolhuis P, Toniolo D. A novel X-linked gene, G4.5, is responsible for Barth syndrome. Nat Genet 1996;12:385–9.

93. Bleyl SB, Mumford BR, Thompson V, et al. Neonatal, lethal noncompaction of the left ventricular myocardium is allelic with Barth syndrome. Am J Hum Genet 1997;61:868 –72.

94. D'Adamo P, Fassone L, Gedeon A, et al. The X-linked gene G4.5 is responsible for different infantile dilated cardiomyopathies. Am J Hum Genet 1997;61:862–7.

95. Seliem MA, Mansara KB, Palileo M, Ye X, Zhang Z, Benson DW. Evidence for autosomal recessive inheritance of infantile dilated cardiomyopathy: studies from the Eastern Province of Saudi Arabia. Pediatr Res 2000;48:770 –5.

96. Mahon NG, Madden BP, Caforio AL, et al. Immunohistologic evidence of myocardial disease in apparently healthy relatives of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:455.

97 Kushner JD, Nauman D, Burgess D, et al. Clinical characteristics of 304 kindreds evaluated for familial dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2006; 12:422.

98 Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342:1077.

99 EDWARD K. KASPER, WILLSNN1 R. P. AGEMA, GROVER M. HUTCHINS, MD, JAAP W. DECKERS, JOSHUA M. HARE, KENNETH L . BAUGHMAN. The Causes of Dilated Cardiomyopathy: A Clinicopathologic Review of 673 Consecutive Patients *JACC* Vol . 23, No. 3 March 1 . 1994 :586-90

100 Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 72: 310–3.

101 Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole- Wilson PA, Suresh V. Incidence and aetiology of heart failure: a population-based study. *Eur Heart J* 1999; 20: 421–8.

102 Galderesi M, Petrocelli A, Alfieri A, Garofalo M, de Divitiis O. Impact of ambulatory blood pressure on left ventricular diastolic dysfunction in uncomplicated arterial systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 597–601.

103 Rugarli C., Nuti R. , Caligaris Cappio F., Cantalamessa L et al
Medicina interna sistematica VI edizione 2010

104 Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti da AIDS. *N Engl J Med* 1998; 339:1093.

105 H Schultheiss DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
INFLAMMATORY CARDIOMYOPATHY

106 Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69:1570.

107 Corey WA, Markel ML, Hoit BD, Walsh RA. Regression of a dilated cardiomyopathy after radiofrequency ablation of incessant supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1993; 126:1469.

108 Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986; 57:563.

109 Gillette PC, Smith RT, Garson A Jr, et al. Chronic supraventricular tachycardia. A curable cause of congestive cardiomyopathy. *JAMA* 1985; 253:391.

110 Fishberger SB, Colan SD, Saul JP, et al. Myocardial mechanics before and after ablation of chronic tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19:42.

111 Spinale FG, Holzgrefe HH, Mukherjee R, et al. LV and myocyte structure and function after early recovery from tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1995; 268:H836.

112 Perreault CL, Shannon RP, Komamura K, et al. Abnormalities in intracellular calcium regulation and contractile function in myocardium from dogs with pacing-induced heart failure. *J Clin Invest* 1992; 89:932.

113 Christian Richard .Stress-related cardiomyopathies. *Annals of Intensive Care* 2011.

114 Dawn Derrick The"Broken Heart Syndrome": Understanding Takotsubo Cardiomyopathy *Crit Care Nurse* 2009;29:49-57

115 Bybee KA, Prasad A: Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation* 2008, 118:397-409.

116 Tung P, Kopelnik A, Banki N, Ong K, Ko N, Lawton MT, Gress D, Drew B, Foster E, Parmley W, et al: Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004, 35:548-551

117 Meune C, Bertherat J, Dousset B, Jude N, Bertagna X, Duboc D, Weber S: Reduced myocardial contractility assessed by tissue Doppler echocardiography is associated with increased risk during adrenal surgery of patients with pheochromocytoma: report of a preliminary study. *J Am Soc Echocardiogr* 2006, 19:1466-1470.

118 Kim S, Yu A, Filippone LA, Kolansky DM, Raina A: Inverted-Takotsubo pattern cardiomyopathy secondary to pheochromocytoma: a clinical case and literature review. *Clin Cardiol* 2010, 33:200-205.

119 Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of

peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:767.

120. Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation*. 1971;44:964–968.

121. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *J Obstet Gynecol*. 1999;94:311–316.

122. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, Ansari A, Baughman KL. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA*. 2000;283: 1183–1188.

123 Modi KA, Illum S, Jariatul K, Caldito G, Reddy PC. Poor outcome of indigent patients with peripartum cardiomyopathy in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. Aug 2009;201(2):171.e1-5

124Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc*. Dec 2005;80(12):1602-6.

125 Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, Jorgensen MB, Parikh N, Hsu JW, et al. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* Jul 15 2007;100(2):302-4.

126 Chapa JB, Heiberger HB, Weinert L, Decara J, Lang RM, Hibbard JU. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol.* Jun 2005;105(6):1303-8.

127 Sliwa K, Forster O, Tibazarwa K, Libhaber E, Becker A, Yip A, et al. Long-term outcome of Peripartum cardiomyopathy in a population with high seropositivity for Human Immunodeficiency Virus. *Int J Cardiol.* Sep 12 2009;

128 Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, Candy G, Puren A, Sareli P. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol.* Mar 1 2000;35(3):701-5

129 Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K, Drexler H. Peripartum cardiomyopathy: recent insights in its pathophysiology. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18: 173–179.

130 Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet.* 2006; 368:687– 693.

131 Karin Y. van Spaendonck-Zwarts, J. Peter van Tintelen, Dirk J. van Veldhuisen, Rik, van der Werf, Jan D.H. Jongbloed, Walter J. Paulus, Dennis Dooijes and Maarten P. van den Berg. Peripartum Cardiomyopathy as a Part of Familial Dilated Cardiomyopathy *Circulation* 2010, 121:2169-2175

132 van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, van der Werf R, Jongbloed JD, Paulus WJ, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation*. May 25 2010;121(20):2169-75.

133 Morales A, Painter T, Li R, Siegfried JD, Li D, Norton N, et al. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation*. May 25 2010;121(20):2176-82.

134 Vital and Health Statistics. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention, October 1995; 13(122)

135 La Vecchia, L, Bedogni, F, Bozzola, L, et al Predication of recovery after abstinence in alcoholic cardiomyopathy: role of hemodynamic and morphometric parameters. *Clin Cardiol* 1996;19,45-50

136. George A, Figueredo VM Alcoholic cardiomyopathy: a review..
J Card Fail. 2011 Oct;17(10):844-9.
- 137 Urbano-Márquez, A, Estruch, R, Navarro-Lopez, F, et al The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. N Engl J Med 1989;320,409-415
- 138 Lazarević, AM, Nakatani, S, Neškovič, AN, et al Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. J Am Coll Cardiol 2000;35,1599-1606
- 139 Askanas, A, Udoshi, M, Sadjadi, SA The heart in chronic alcoholism: a noninvasive study. Am Heart J 1980;99,9-16
- 140 Fernandez-Sola J, Estruch R, Grau JM, Pare JC, Rubin E, Urbano-Marquez A. The relation of alcoholic myopathy to cardiomyopathy. Ann Intern Med. 1994 Apr 1;120(7):529-36.
- 141 Teragaki M, Takeuchi K, Toda I, et al. Point mutations in mitochondrial DNA of patients with alcoholic cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2000;15(4):172-5.

142 Teragaki M, Takeuchi K, Takeda T. Clinical and histologic features of alcohol drinkers with congestive heart failure. *Am Heart J*. Mar 1993;125(3):808-17.

143 L. Fauchier, D. Babuty, P. Poret, D. Casset-Senon, M. L. Autret, P. Cosnay and J. P. Fauchier. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy *European Heart Journal* (2000) 21, 306–314

144 Chokshi SK, Moore R, Pandian NG. Reversible cardiomyopathy associated with cocaine intoxication. *Ann Intern Med*. Dec 15 1989;111(12):1039-40. Abstract

145 Virmani R, Robinowitz M, Smialek JE, Smyth DF. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. *Am Heart J*. Jun 1989;117(6):1298-9

146. Felker GM, Hu W, Hare JM. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. *Medicine (Baltimore)*. Jul 1999;78(4):270-83.

147 Bertolet BD, Freund G, Martin CA. Unrecognized left ventricular dysfunction in an apparently healthy cocaine abuse population. *Clin Cardiol*. 1990;May;13(5):323-8.

148. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 2002; 8:459.

149 Lee KF, Simon H, Chen H, et al. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 1995; 378:394.

150 Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, et al. Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:418.

151 Müller J, Wallukat G, Dandel M, et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101:385.

152 Caforio AL, Keeling PJ, Zachara E, et al. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1994; 344:773.

153 Caforio AL, Bonifacio E, Stewart JT, et al. Novel organ-specific circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1527.

154 Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002; 105:2611.

155 Curione M, Barbato M, De Biase L, et al. Prevalence of coeliac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1999; 354:222.

156 Ankur MD; Haran, Mehandi MD; Hollander, Gerald MD; Frankel, Robert MD; Shani, Jacob MD Celiac Disease Associated with Dilated Cardiomyopathy Lodha, *Southern Medical Journal*: October 2009 - Volume 102 - Issue 10 - pp 1052-1054

157 Murat Doğan, Erdal Peker, Eren Cagan, Sinan Akbayram, Mehmet Acikgoz, Huseyin Caksen, Abdurrahman Uner, Yasar Cesur Stroke and dilated cardiomyopathy associated with celiac disease *World J Gastroenterol* 2010 May 14; 16(18): 2302-2304

158 Makhdoom ZA., Randall NW. Dilated cardiomyopathy due to anticardiolipin syndrome in association with celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31:91-2.

159 Kantharia BK, Richards HB, Battaglia J. Reversible dilated cardiomyopathy: an unusual case of thyrotoxicosis. *Am Heart J* 1995; 129:1030.

160 Sardesai SH, Mourant AJ, Sivathandon Y, et al. Pheochromocytoma and catecholamine induced cardiomyopathy presenting as heart failure. *Br Heart J* 1990; 63:234.

161 Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, et al. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *Am J Med* 2002; 112:610.

162 Frustaci A, Perrone GA, Gentiloni N, Russo MA. Reversible dilated cardiomyopathy due to growth hormone deficiency. *Am J Clin Pathol* 1992; 97:503.

163 Abelmann WH, Lorell BH. The challenge of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1219.

164 Keshan Disease Research Group of Chinese Academy of Medical Sciences. Antiepidemic Station of Sichuan Province, Chengdu, Antiepidemic Station of Xichang District, Sichuan, and Antiepidemic Station of Mianning County, Sichuan. Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. *Chin Med J (Engl)* 1979; 92:471.

165 Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National

Heart, Lung and Blood Institute Workshop). *Am J Cardiol* 1992; 69: 1459–66.

166 Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. Collaborative research group of the European human and capital mobility project on familial dilated cardiomyopathy. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1999;20:93–102.

167 Perry Elliott Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy *Heart* 2000;84:106–112

168. Wu TJ, Ong JJ, Hwang C, et al. Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:187.

169 Tomaselli GF, Beuckelmann DJ, Calkins HG, et al. Sudden cardiac death in heart failure. The role of abnormal repolarization. *Circulation* 1994; 90:2534.

170 Beuckelmann DJ, Näbauer M, Erdmann E. Alterations of K⁺ currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circ Res* 1993; 73:379.

171 Kääh S, Dixon J, Duc J, et al. Molecular basis of transient outward potassium current downregulation in human heart failure: a decrease in Kv4.3 mRNA correlates with a reduction in current density. *Circulation* 1998; 98:1383.

172 Grimm W, Steder U, Menz V, et al. QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 78:458.

173 Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, et al. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96:1557.

174 Dean JW, Lab MJ. Arrhythmia in heart failure: role of mechanically induced changes in electrophysiology. *Lancet* 1989; 1:1309.

175 Lerman BB, Engelstein ED, Burkhoff D. Mechanoelectrical feedback: role of beta-adrenergic receptor activation in mediating load-dependent shortening of ventricular action potential and refractoriness. *Circulation* 2001; 104:486.

176 Koilpillai C, Quiñones MA, Greenberg B, et al. Relation of ventricular size and function to heart failure status and ventricular

dysrhythmia in patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77:606.

177 Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Depressed arterial baroreflex sensitivity and not reduced heart rate variability identifies patients with chronic heart failure and nonsustained ventricular tachycardia: the effect of high ventricular filling pressure. *Am Heart J* 1997; 134:879.

178. Niall G. Mahon, Ross T. Murphy, Calum A. MacRae, et al. Echocardiographic Evaluation in Asymptomatic Relatives of Patients with Dilated Cardiomyopathy Reveals Preclinical Disease. *Ann Intern Med.* 2005 Jul 19;143(2):108-15.

179 Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail* 2009; 15:83.

180 Hershberger RE, Cowan J, Morales A, Siegfried JD. Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2009; 2:253.

181. Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012; 366:619.

182 Carniel E, Taylor MR, Sinagra G, et al. Alpha-myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112:54.

183 Hershberger RE, Norton N, Morales A, et al. Coding sequence rare variants identified in MYBPC3, MYH6, TPM1, TNNC1, and TNNI3 from 312 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010; 3:155.

184 A. Barison, P.G. Masci, G.D. Aquaro et al Troponin in nonischemic dilated cardiomyopathy: a marker of irreversible myocardial remodeling and fibrosis. *European Heart Journal* (2010) 31 (Abstract Supplement), 465-466

185 Knöll R, Postel R, Wang J, et al. Laminin-alpha4 and integrin-linked kinase mutations cause human cardiomyopathy via simultaneous defects in cardiomyocytes and endothelial cells. *Circulation* 2007; 116:515.

186. Maeda M, Holder E, Lowes B, Valent S, Bies RD. Dilated cardiomyopathy associated with deficiency of the cytoskeletal protein metavinculin. *Circulation*. 1997 Jan 7;95(1):17-20.

187 Timothy M Olson, Alexey E Alekseev, Christophe Moreau et al. K_{ATP} channel mutation confers risk for vein of Marshall adrenergic atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007 February; 4(2): 110–116.

188 Sylvius N, Duboscq-Bidot L, Bouchier C, Charron P, Benaiche A, Sébillon P, Komajda M, Villard E. Mutational analysis of the beta- and delta-sarcoglycan genes in a large number of patients with familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *Am J Med Genet A*. 2003 Jul 1; 120A(1):8-12.

189 Cordula M Wolf,¹ Libin Wang,² Ronny Alcalai, et al. Lamin A/C Haploinsufficiency Causes Dilated Cardiomyopathy and Apoptosis-Triggered Cardiac Conduction System Disease *J Mol Cell Cardiol*. 2008 February; 44(2): 293–303.

190 Jonathan T. Lu, Antoine Muchir, Peter L. Nagy, and Howard J. Worman .LMNA cardiomyopathy: cell biology and genetics meet clinical medicine *Dis Model Mech*. 2011 September; 4(5): 562–568.

191 Kass S, MacRae C, Graber HL, et al. A gene defect that causes conduction system disease and dilated cardiomyopathy maps to chromosome 1p1-1q1. *Nat Genet* 1994; 7:546.

192 MacLeod HM, Culley MR, Huber JM, McNally EM. Lamin A/C truncation in dilated cardiomyopathy with conduction disease. *BMC Med Genet* 2003; 4:4.

193 Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1250.

194. Remme CA, Wilde AA, Bezzina CR. Cardiac sodium channel overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. *Trends Cardiovasc Med.* 2008 Apr; 18(3):78-87.

195 Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, et al. Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome. *Nat Genet* 2002; 31:74.

196 Hearn T, Renforth GL, Spalluto C, et al. Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alström syndrome. *Nat Genet* 2002; 31:79.

197 Murphy RT, Mogensen J, Shaw A, et al. Novel mutation in cardiac troponin I in recessive idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2004; 363:371.

198 Taylor MR, Slavov D, Ku L, et al. Prevalence of desmin mutations in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2007; 115:1244.

199 Goldfarb LG, Vicart P, Goebel HH, Dalakas MC. Desmin myopathy. *Brain* 2004; 127:723.

200 Tiziana Sampietro, Danilo Neglia, Alberto Bionda, Beatrice Dal Pino, Federico Bigazzi, Mariarita Puntoni e al. Inflammatory Markers and Serum Lipids in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy *American Journal of Cardiology* Volume 96, Issue 12 , Pages 1718-1720, 15 December 2005

201 Garg A, Agarwal AK (2009) Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology. *Biochim Biophys Acta* 1791: 507–513.

202 Sysi-Aho M, Koikkalainen J, Seppänen-Laakso T, Kaartinen M, Kuusisto J, et al. (2011) Serum Lipidomics Meets Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Profiling of Subjects at Risk of Dilated Cardiomyopathy. *PLoS ONE* 6(1): e15744. doi:10.1371/journal.pone.0015744

203 Karkkainen S, Helio T, Miettinen R, Tuomainen P, Peltola P, et al. (2004) A novel mutation, Ser143Pro, in the lamin A/C gene is common in Finnish patients with familial dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 25: 885–893.

204 Paul L. Marino -The ICU book.TERAPIA INTENSIVA Elsevier Masson

205 Emdin M, Passino C, Prontera C et al (2004) Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure

206 Clerico A and Emdin Michele (2007) Natriuretic peptides: the hormones of the heart.

207 Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG et al (2002) Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction.

208 Kamura M, Endo H, Nasu M et al (2002) Value of plasma B-type natriuretic peptide measurement for heart disease screening in a Japanese population.

209 Talwar S, Squire IB, Davie JE et al (1999) Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the ECG in the assessment of left ventricular systolic dysfunction in a high risk population.

210 Steg PG, Joubin L, McCord J et al (2005) B-type natriuretic peptide and echocardiographic determination of ejection fraction in the diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea.

211 Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N et al (2009) B-type natriuretic peptides and Cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 perspective studies *Circulation*. 2009 Dec 1;120(22):2177-87.

212. Crisp AJ, RJ Coughlan : Beta 2 microglobulin plasma levels reflect disease activity in rheumatoid arthritis *J Rheum* 10:954, 1983.

213 Weissel M and O Scherak : Serum Beta 2 microglobulin and SLE. *Arthritis Rheum*. 19:968, 1978.

214 Descos L, C Andre, et al : Serum levels of beta 2 microglobulin, a new marker of activity in Crohn disease. *N Eng J Med* 301:440, 1979.

215 Renando M, F Ruiz Cabello, A Concha, et al : Altered HLA class-I expression in non small cell lung cancer is independent of c-myc activation *Cancer*. 51:2463-8, 1991.

216 Sanders H, P Mc Cue, sp Graham ABO (H) antigens and beta 2 microglobulin in transitional cell carcinoma *Cancer*. 67:3024-8, 1991.

217 Kaklamarnis L, KC Gatter, AB Hill, et al : Loss of HLA class-I antigens heavy chains and beta 2 microglobulin in colorectal cancer. Int J Cancer 51:379-85, 1982.

218 Dimopoulos MA, F Cabanillas, JJ Lee, et al : Prognostic role of beta 2 microglobulin in Hodgkin disease J Clin Oncol 11:1108-11, 1993.

219 Mellilo L, N Cascavilla, G Lombardi, et al : Prognostic relevance of beta 2 microglobulin in acute myeloid leukaemia Leukemia 6:1076-8, 1992.

220 Hagberg H, A Killander, B Simonsson : Serum beta 2 microglobulin in malignant lymphoma. Cancer. 51:2220-5, 1983.

221. Merlini G, V Perfetti, PG Gobbi, et al : Acute phase proteins and prognosis in multiple myeloma. Br J Haematol 83:595- 601, 1993.

222 PLASMA LEVELS OF BETA 2-MICROGLOBULIN IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC DILATED CARDIOMYOPATHY
ABDI BOZKURT, MUSTAFA DEMIRTAS, MUSTAFA SAN,
SÜLEYMAN ÖZBEK, AYHAN USAL, AHMET BIRAND,EREN
ERKEN* Journal of Islamic Academy of Sciences 8:4, 197-199, 1995

223 Journal of Cardiac Failure Volume 13, Issue 9 , Pages 752-758, November 2007 Serum Matrix Metalloproteinase-3 as a Novel Marker for Risk Stratification of Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Tomoaki Ohtsuka, MD, PhD , Kazuhisa Nishimura, MD, Akira Kurata, MD, PhD, Akiyoshi Ogimoto, MD, PhD e altri.

224 Sergio Mondillo Malattie del cuore e dei vasi per il medico pratico 1999 Piccin

225 Erbel R, Schweizer P, Krebs W, et al. Sensitivity and specificity of two-dimensional echocardiography in detection of impaired left ventricular function. Eur Heart J 1984; 5:477.

226 Yamaguchi S, Tsuiki K, Hayasaka M, Yasui S. Segmental wall motion abnormalities in dilated cardiomyopathy: hemodynamic characteristics and comparison with thallium-201 myocardial scintigraphy. Am Heart J 1987; 113:1123.

227 Kenneth Dickstein Alain Cohen-Solal, Gerasimos Filippatos et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure European Heart Journal (2008) 29, 2388–2442

228 Armando Sarti Ecocardiografia per l'intensivista– 2009 ISBN 978-88-470-1383-4

229 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440.

230 Right Ventricular Ejection Fraction Is an Independent Predictor of Survival in Patients With Moderate Heart Failure PASCAL DE GROOTE, MD, ALAIN MILLAIRE, MD, PHD, CLAUDE FOUCHER-HOSSEIN, MD, OLIVIER NUGUE, MD, XAVIER MARCHANDISE, MD, PHD,* GE' RARD DUCLOUX, MD, JEAN-MARC LABLANCHE, MD, FACC *JACC* Vol. 32, No. 4 October 1998:948–54

231 Panza JA, Petrone RK, Fananapazir L, Maron BJ. Utility of continuous wave Doppler echocardiography in the noninvasive assessment of left ventricular outflow tract pressure gradient in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:91.

232 Loutfi H, Nishimura RA. Quantitative evaluation of left ventricular systolic function by Doppler echocardiographic techniques. *Echocardiography* 1994; 11:305.

233 Koliaas TJ, Aaronson KD, Armstrong WF. Doppler-derived dP/dt and -dP/dt predict survival in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1594.

234 Zamorano J, Pérez de Isla L, Roque C, Khanhderia B. The role of echocardiography in the assessment of mechanical dyssynchrony and its importance in predicting response to prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:91.

235 Agler, DA. Cardiac resynchronization therapy and the emerging role of echocardiography (part 2): the comprehensive examination.

236 Waggoner AD, Agler DA, Adams DB. Cardiac resynchronization therapy and the emerging role of echocardiography (part 1): indications and results from current studies. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:70.

237 Bleeker GB, Schalij MJ, Boersma E, et al. Relative merits of M-mode echocardiography and tissue Doppler imaging for prediction of response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart

failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.
Am J Cardiol 2007; 99:68.

238 Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, et al. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. Circulation 2009; 119:62.

239 Diwan A, Diwan A, McCulloch M, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. Circulation 2005; 111:3281.

240. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography: basic concepts and clinical applicability. Curr Cardiol Rev 2009; 5:133–148.

241. Blessberger H, Binder T. Non-invasive imaging: two dimensional speckle tracking echocardiography—basic principles. Heart 2010; 96:716–722.

242. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23:351–369.

243 Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5:27.

244 J *Ultrasound Med* 2011; 30:71–83 Speckle-Tracking Echocardiography A New Technique for Assessing Myocardial Function Sergio Mondillo, MD, Maurizio Galderisi, MD, Donato Mele, MD, Matteo Cameli, MD et al.

245 Friedberg MK, Slorach C. Relation between left ventricular regional radial strain and inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:907– 911.

246 Satio M, Okayama H, Nishimura K, Ogimoto A, Ohtsuka T, Inoue K et al. Determinants of left ventricular untwisting behavior in patients with dilated cardiomyopathy: analysis by two dimensional speckle tracking . *Heart* 2009, 95:290-6.

247 Mansencal N, Abbou N, Pilliere R, El Mahmond R, Farcot JC, Dubourg O Usefulness of two dimensional speckle tracking

echocardiography for assessment of tako-tsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009; 103:1020-4.

248 Kosmala W, Plaksej R, Strotmann JM, et al. Progression of left ventricular functional abnormalities in hypertensive patients with heart failure: an ultrasonic two-dimensional speckle tracking study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:1309–1317.

249. Liu YW, Tsai WC, Su CT, Lin CC, Chen JH. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 2009; 15:782–789.

250. Park SJ, Miyazaki C, Bruce CJ, Ommen S, Miller FA, Oh JK. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:1129–1137.

251. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2007; 116:2580–2586.

252 Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2- dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:618–624.

253. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2:356–364.

254 Seo Y, Ishizu T, Enomoto Y, Sugimori H, Yamamoto M, Machino T, Kawamura R, Aonuma K: Validation of 3-dimensional speckle tracking imaging to quantify regional myocardial deformation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009, 2(6):451-459.

255 Crosby J, Amundsen BH, Hergum T, Remme EW, Langeland S, Torp H: 3-D speckle tracking for assessment of regional left ventricular function. *Ultrasound Med Biol* 2009, 35(3):458-471.

256. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, et al: Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011, 12(3):167-205.

257. Gayat E, Ahmad H, Weinert L, Lang RM, Mor-Avi V: Reproducibility and inter-vendor variability of left ventricular

deformation measurements by three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011, 24(8):878-885.

258 Maffessanti F, Nesser HJ, Weinert L, Steringer-Mascherbauer R, Niel J, Gorissen W, Sugeng L, Lang RM, Mor-Avi V: Quantitative evaluation of regional left ventricular function using three-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with and without heart disease. *Am J Cardiol* 2009, 104(12):1755-1762.

259. Lilli A, Baratto MT, Del Meglio J, Chioccioli M, Magnacca M, Svetlich C, Ghidini Ottonelli A, Poddighe R, Comella A, Casolo G: Three-dimensional simultaneous strain-volume analysis describes left ventricular remodelling and its progression: a pilot study. *Eur J Echocardiogr* 2011, 12(7):520-527.

260 Duan et al. *Cardiovascular Ultrasound* 2012, 10:8 Preliminary clinical study of left ventricular myocardial strain in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy by three-dimensional speckle tracking imaging Fengxia Duan, Mingxing Xie*, Xinfang Wang, Yuman Li, Lin He, Lan Jiang and Qian Fu

261 *Insights Imaging* (2011) 2:453–469 The emerging role of magnetic resonance imaging and multidetector computed tomography

in the diagnosis of dilated cardiomyopathy Massimo Slavich, Anca Florian, Jan Bogaert

262. G Ital Cardiol Vol 11 Novembre 2010 La risonanza magnetica nella valutazione del paziente da sottoporre a resincronizzazione cardiaca. Vantaggi, limiti e prospettive Donato Mele¹, Elisabetta Chiodi², Massimo Lombardi³, Stefano Bigli², Luciano Feggi⁴, Matteo Milanesi³, Roberto Ferrari¹

263. Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, et al. Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. *Circulation* 2006; 114: 654-61.

264. Paelinck BP, Lamb HJ, Bax JJ, Van der Wall EE, de Roos A. Assessment of diastolic function by cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2002; 144: 198-205.

265. Hartiala JJ, Mostbeck GH, Foster E, et al. Velocity-encoded cine MRI in the evaluation of left ventricular diastolic function: measurement of mitral valve and pulmonary vein flow velocities and flow volume across the mitral valve. *Am Heart J* 1993; 125: 1054-66.

266. Paelinck BP, De Roos A, Bax JJ, et al. Feasibility of tissue magnetic resonance imaging: a pilot study in comparison with tissue

Doppler imaging and invasive measurement. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1109-16.

267. Markl M, Schneider B, Hennig J. Fast phase contrast cardiac magnetic resonance imaging: improved assessment and analysis of left ventricular wall motion. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15: 642-53.

268. Helm RH, Byrne M, Helm PA, et al. Three-dimensional mapping of optimal left ventricular pacing site for cardiac resynchronization. *Circulation* 2007; 115: 953-61.

269. Van der Geest RJ, Reiber JH. Quantification in cardiac MRI. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10: 602-8.

270. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999; 99: 763-70.

271. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005; 26:1482.

272 Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:552.

273 Andreini D, Pontone G, Bartorelli AL et al. Sixty-four-slice multidetector computed tomography: an accurate imaging modality for the evaluation of coronary arteries in dilated cardiomyopathy of unknown etiology. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009 May;2(3):199-205.

274. Bulkley BH, Hutchins GM, Bailey I, Strauss HW, Pitt B. Thallium 201 imaging and gated cardiac blood pool scans in patients with ischemic and idiopathic congestive cardiomyopathy. A clinical and pathologic study. *Circulation*. 1977;55:753-60.

275 Saltissi S, Hockings B, Croft DN, Webb-Peploe MM. Thallium-201 myocardial imaging in patients with dilated and ischaemic cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1981;46:290-5.

276. Tauberg SG, Orié JE, Bartlett BE, Cottington EM, Flores AR. Usefulness of thallium-201 for distinction of ischemic from idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1993;71:674-80.

277. Dunn RF, Uren RF, Sadick N, Bautovich G, McLaughlin A, Hiroe M, et al. Comparison of thallium-201 scanning in idiopathic

dilated cardiomyopathy and severe coronary artery disease. Circulation. 1982;66:804-10.

278. Yao SS, Qureshi E, Nichols K, Diamond GA, Depuey EG, Rozanski A. Prospective validation of a quantitative method for differentiating ischemic versus nonischemic cardiomyopathy by technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. Clin Cardiol. 2004;27:615-20.

279 Wu YW, Yen RF, Chieng PU, Huang PJ. Tl-201 myocardial SPECT in differentiation of ischemic from nonischemic dilated cardiomyopathy in patients with left ventricular dysfunction. J Nucl Cardiol. 2003;10:369-74.

280. Her SH, Yoon HJ, Lee JM, Jin SW, Youn HJ, Seung KB, et al. Adenosine Tc-99m tetrofosmin SPECT in differentiation of ischemic from nonischemic cardiomyopathy in patients with LV systolic dysfunction. Clin Nucl Med. 2008;33:45963.

281 I-123-MIBG Cardiac Uptake Imaging in Familial Dilated Cardiomyopathy ELISABETE MARTINS, TERESA FARIA, J SILVA-CARDOSO, ANA OLIVEIRA, MANUEL CAMPELO, SANDRA AMORIM, BRENDA MOURA, F. ROCHA-

GONÇALVES, JORGE G. PEREIRA, M. JÚLIA MACIEL Rev Port
Cardiol 2009; 28 (1): 29-36

282 Bart BA, Shaw LK, McCants CB Jr, et al. Clinical determinants
of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or
nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1002.

283 Frustaci A, Chimenti C, Maseri A. Global biventricular
dysfunction in patients with asymptomatic coronary artery disease
may be caused by myocarditis. Circulation 1999; 99:1295.

284 Ital Heart J Suppl. 2002 Apr;3(4):412-8. [Dilated
cardiomyopathy: indication and role of invasive evaluation]. Metra M,
Nodari S, Trussardi E, Vizzardi E, Cas LD.

285 Kurt M Jacobson, Kirsten Hall Long, Erin K McMurtry et al. The
economic burden of complications during percutaneous coronary
intervention Qual Saf Health Care. 2007 April; 16(2): 154–159.

286 Stefano Tonioni, Carlo Gonnella, Fabrizio D'Errico and Maria
Antonietta Carbone. La coronarografia. Cardiologia dello Sport 2011,
Parte I, Part 3, 117-122,

287 Arnold JM, Liu P, Demers C, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006; 22:23.

288 Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010; 16:e1.

289. Ratshin RA, Rackley CE, Russell RO Jr. Hemodynamic evaluation of left ventricular function in shock complicating myocardial infarction. *Circulation* 1972; 45: 127-39.

290. Lee DC, Johnson RA, Bingham JB, et al. Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxin versus placebo. *N Engl J Med* 1982; 306: 699-705.

291. Rahimtoola SH, Sinno MZ, Chuquimia R, et al. Effects of ouabain on impaired left ventricular function in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1972; 287: 527-31.

292. Spargias KS, Hall AS, Ball SG. Safety concerns about digoxin after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 354: 391-2.

293 Antonello Gavazzi, Antonio Barsotti, Alfio Bianchi et al. Linee Guida sullo Scompensso Cardiaco

294 Young JB, Gheorghiade M, Uretsky BF, et al. Superiority of "triple" drug therapy in heart failure: insights from the PROVED and RADIANCE trials. Prospective Randomized Study of Ventricular Function and Efficacy of Digoxin. Randomized Assessment of Digoxin and Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme. J Am Coll Cardiol 1998; 32:686.